



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

FAKULTÄT FÜR CHEMIE

FACHGEBIET ORGANISCHE CHEMIE

Mikrowellenassistierte katalytische Synthesemethoden am Beispiel der Hydroalkoxylierung, Transferhydrierung und Wasserstoffautotransfer-Alkylierung

Max Blazejak

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. Karsten Reuter

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Lukas Hintermann
2. TUM Junior Fellow Dr. Tanja Gulder

Die Dissertation wurde am 15.09.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 19.10.2015 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2012 bis September 2015 unter der Leitung von Prof. Dr. Lukas Hintermann im Fachgebiet Organische Chemie an der Technischen Universität München angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden vorab veröffentlicht:

Originalartikel:

J. Schlüter, M. Blazejak, F. Boeck, L. Hintermann, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4086–4089.

J. Schlüter, M. Blazejak, F. Boeck, L. Hintermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4014–4017.

“Asymmetric Hydroalkoxylation of Non-Activated Alkenes: Titanium-Catalyzed Cycloisomerization of Allylphenols at High Temperatures”

J. Schlüter, M. Blazejak, L. Hintermann, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3309–3315.

“Aluminum-Catalyzed Hydroalkoxylation at Elevated Temperatures: Fast and Simple Access to Coumarans and Other Oxygen Heterocycles.”

Danksagung

Zu Beginn steht mein Dank an Prof. Dr. Lukas Hintermann für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die spannende Thematik und die hervorragende Betreuung, insbesondere für die zahlreichen fruchtbaren Diskussionen und die nie versiegen wollende Quelle an Ideen, Anregungen und Tipps.

Meinen Kollegen im Arbeitskreis Andreas Brunner, Johannes Schlüter, Oleg Maltsev, Emma Wu und Matthias Schreyer danke ich für das gute Arbeitsklima, die Zusammenarbeit und den Zusammenhalt sowie den gegenseitigen Austausch und Hilfe.

Meinem direkten Nachbarn Johannes möchte ich besonders für die gute Zusammenarbeit danken: Auch du hattest es bestimmt nicht immer leicht mit mir. . .

Bei Thomas Bachmann, Marina Reiter, Marcus Pagenstecher, Philipp Anger, Rodger Rausch und Nicole Zollbrecht möchte ich mich für die während ihrer Praktika bzw. ihrer Ausbildung geleistete Arbeit und die Unterstützung meiner Forschungen bedanken.

Auch allen weiteren Mitarbeitern und Mitgliedern der Fakultät für Chemie, die durch ihre Tätigkeit oder Hilfe diese Arbeit unterstützt haben und hier einzeln aufzuzählen kaum möglich ist, spreche ich meinen Dank aus.

Auf der nicht-chemischen Seite möchte ich mich zuerst bei Sabrina Nietsch für die immer kompetente und hilfreiche Unterstützung in allen Bürokratie- und Verwaltungsfragen bedanken, die den konzentrierten Fokus auf die Wissenschaft ermöglichte.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, Barbara und Jan, sowie meiner gesamten Familie für ihre unbedingte und großartige Unterstützung. Ihr habt mir meinen Weg hierher erst möglich gemacht!

Auch meinen Freund_Innen und Bundesbrüdern, allen voran Steffen, und allen weiteren Menschen, die mein Leben außerhalb der Chemie bereichert und lebenswert gemacht haben, möchte ich dafür danken.

Corinna: Über 30.000 km und nicht ein Ängström davon war es nicht wert!

Zusammenfassung

Die Entwicklung neuer effizienter katalytischer Synthesemethoden ist ein wichtiges Forschungsthema der organischen Chemie.

In dieser Arbeit wurden an drei Beispielen neue Reaktionen untersucht, die durch das Erhitzen auf sehr hohe Temperaturen mittels Mikrowellenstrahlung stark beschleunigt werden und dabei selektiv und effizient ablaufen:

Für die in der Arbeitsgruppe entwickelte Hydroalkoxylierung nicht aktivierter Alkene wurden neue Substrate synthetisiert und in der Katalyse getestet, wobei die Reaktion auf neue Substrattypen und erste intermolekulare Reaktionen erweitert werden konnte. Dazu wurde eine Transferhydrierung nicht aktivierter Alkene entwickelt, in der mit einem Ruthenium-Katalysator und Hantzschestern als Reduktionsmittel C-C-Doppelbindungen bei 160 °C in 20 min asymmetrisch in bis zu 92% Ausbeute und 69% *ee* hydriert wurden. Abschließend wurde die Entwicklung einer Alkylierung von Pyrrolen anhand der *hydrogen autotransfer*-Methodik untersucht. Hier konnte 2,5-Dimethylpyrrol mit Benzylalkohol und Kalium-*tert*-Butylat in insgesamt 80% Ausbeute bei 250 °C alkyliert werden. Als Anknüpfungspunkt für zukünftige Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Iridium-Pincer-Komplexe vielversprechende Katalysatoren für die Pyrrolalkylierung bilden können.

Abstract

The development of new efficient catalytic methods is an important research area for synthetic organic chemistry.

For this thesis three examples of new reactions were studied, that are greatly accelerated by microwave heating to high temperatures, and that proceed in a selective and efficient way.

New substrates for the previously developed hydroalkoxylation of non activated alkenes were synthesized and tested in the catalysis. The reaction could both be expanded to new substrate classes and first intermolecular reactions.

Additionally a transfer hydrogenation of non activated alkenes was developed. With a ruthenium catalyst and Hantzschesters as reductants C-C-double bonds were hydrogenated asymmetrically at 160 °C in 20 min with up to 92% yield and 69% *ee*.

Finally the *hydrogen autotransfer* alkylation of pyrrols was studied. 2,5-Dimethylpyrrol was alkylated with benzyl alcohol and potassium *tert*-butoxide at 250 °C with 80% total yield. As a starting point for further studies, it was shown that iridium pincer complexes can form promising catalysts for the alkylation of pyrrols.

FÜR MANFRED

In der Wissenschaft ist alles wichtig.
HEINRICH HEINE - *Die Bäder von Lucca*

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Danksagung | iii |
| Zusammenfassung | v |
| Abstract | vii |
| A. Einleitung und theoretischer Hintergrund | 1 |
| 1. Einführung | 1 |
| 2. Mikrowellen in der organischen Synthese | 5 |
| 2.1. Historie | 5 |
| 2.2. Theorie | 6 |
| 2.3. Mikrowelleneffekte | 8 |
| 3. Aufgabenstellung | 11 |
| B. Ergebnisse und Diskussion | 13 |
| 1. Neue Substrate für die Hydroalkoxylierung nicht aktivierter Alkene | 13 |
| 1.1. Synthese und Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen | 16 |
| 1.2. Synthese und Cycloisomerisierung von 2-Vinylbenzylalkoholen | 27 |
| 1.3. Synthese/Cycloisomerisierung weiterer Substrate | 34 |
| 1.4. Versuche zur intermolekularen Hydroalkoxylierung | 41 |
| 1.5. Versuche zur Hydroalkoxylierung via <i>hidden acid</i> -Katalyse | 45 |
| 1.6. Zusammenfassung und Ausblick | 49 |
| 2. Versuche zur <i>ortho</i> -Arylierung von Phosphinoxiden | 51 |
| 3. Entwicklung einer Transferhydrierung von C=C-Doppelbindungen | 56 |
| 3.1. Heterogene Katalyse mit Pd/C: Screening | 58 |
| 3.2. Homogene Katalyse: Screening | 60 |
| 3.3. Heterogene und homogene Katalyse: Isolierte Produkte | 85 |
| 3.4. Zusammenfassung und Ausblick | 89 |
| 4. Entwicklung einer Wasserstoffautotransfer-Alkylierung von Pyrrolen | 91 |
| 4.1. Erste Studien zur Pyrrolalkylierung | 93 |
| 4.2. Screening zur Alkylierung von Pyrrolen mit KOH und Alkoholen | 94 |
| 4.3. Alkylierung von Pyrrolen mit überschüssigem Benzylalkohol | 97 |
| 4.4. Alkylierung durch Iridium-Pincer-Komplexe | 102 |
| 4.5. Zusammenfassung und Ausblick | 105 |
| C. Experimenteller Teil | 107 |
| 1. Allgemeines | 107 |
| 1.1. Arbeitstechnik | 107 |

| | | |
|-------|---|------------|
| 1.2. | Analytik | 107 |
| 2. | Hydroalkoxylierung | 108 |
| 2.1. | Synthesen der Substrate | 108 |
| 2.2. | Synthesen der Ligandvorläufer | 142 |
| 2.3. | Versuche zur <i>Suzuki</i> -Kupplung | 145 |
| 2.4. | Weitere Synthesen | 151 |
| 2.5. | Aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung (AAV 1) | 152 |
| 2.6. | Asymmetrische, titankatalysierte Hydroalkoxylierung (AAV 2) | 152 |
| 2.7. | Cyclisierung von 2-Allylphenolen | 152 |
| 2.8. | Cyclisierung von 2-Vinylbenzylalkoholen | 162 |
| 2.9. | Versuche zur Cyclisierung weiterer Substrate | 167 |
| 2.10. | Versuche zur intermolekularen Hydroalkoxylierung | 169 |
| 2.11. | Addition von Phenolen an Norbornen | 171 |
| 2.12. | Versuche zur <i>hidden acid</i> -Katalyse | 173 |
| 3. | Versuche zur <i>o</i> -Arylierung von Triphenylphosphinoxid | 175 |
| 3.1. | Allgemeine Arbeitsvorschrift | 175 |
| 3.2. | Durchgeführte Versuche | 176 |
| 4. | Transferhydrierung | 178 |
| 4.1. | Synthesen | 178 |
| 4.2. | Pd/C-katalysierte Reaktionen | 196 |
| 4.3. | Screening der Katalysatorvorläufer | 199 |
| 4.4. | Screening mit [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ als Metallvorläufer | 202 |
| 4.5. | Screening mit Ru(cod)(methallyl) ₂ als Metallvorläufer | 209 |
| 4.6. | Screening weiterer Substrate | 216 |
| 4.7. | Isolierte Produkte und racemische Referenzen | 222 |
| 5. | Pyrrolalkylierung | 233 |
| 5.1. | Substratsynthesen | 233 |
| 5.2. | Ligand- und Komplexsynthesen | 235 |
| 5.3. | Screening | 241 |
| 5.4. | Charakterisierung der Produkte | 253 |
| 5.5. | Alkylierung mit Iridium-Pincer-Komplexen | 256 |
| | Anhang | 257 |
| | Abkürzungsverzeichnis | 259 |
| | Literaturverzeichnis | 261 |

A. Einleitung und theoretischer Hintergrund

1. Einführung

Für jede chemische Synthese sind effiziente Reaktionen von fundamentaler Bedeutung. Die Effizienz kann anhand einer Reihe verschiedener Kriterien bewertet werden: Chemie-Nobelpreisträger NEGISHI formulierte es 2010 in seinem Nobelvortrag so, das ultimative Ziel organischer Synthese sei *“to be able to synthesize any desired and fundamentally synthesizable organic compounds (a) in high yields, (b) efficiently (in as few steps as possible, for example), (c) selectively, preferably all in $\geq 98-99\%$ selectivity, (d) economically, and (e) safely (...)”*.^[1] Es erscheint offensichtlich, dass es umso vorteilhafter ist, je schneller und einfacher eine Reaktion abläuft, je mehr des gewünschten Produktes und je weniger Neben- und Abfallprodukte sie ergibt, um nur einige der Faktoren zu nennen. Dazu ist auch die Atomökonomie, d.h. der Anteil der Atome aus Edukten und Reagenzien, die in den Produkten enden, ein zunehmend wichtiger werdendes Effizienzkriterium.^[2]

Es ist nur passend, dass sich der Fokus der Forschungen zur Synthese komplexer Moleküle immer mehr von *“Kann man eine bestimmte Verbindung herstellen?”* hin zu *“Wie kann man diese Verbindung am besten herstellen?”* bewegt.^[1]

Ein zentrales Konzept dies zu erreichen ist die Katalyse: TROST beispielsweise sah schon 1995 die homogene Katalyse im Fokus für das Gelingen effizienter, atom-ökonomischer Synthesen;^[3] eine bedeutende Rolle in der organischen Chemie spielt Katalyse allerdings schon deutlich länger: Die Monografie von SABATIER (Chemie-Nobelpreis 1912) über *“La catalyse en chimie organique”* z.B. datiert von Anfang des 20. Jahrhunderts und seine Arbeiten zu organischer Chemie gehen bis ins Ende des 19. Jahrhundert zurück.^[4-6]

Die Bedeutung der Katalyse für die organische Synthese zeigt sich auch in der jüngeren Zeit mit der Verleihung der Chemie-Nobelpreise an CHAUVIN, GRUBBS und SCHROCK, an SHARPLESS, KNOWLES und NOYORI sowie an HECK, NEGISHI und SUZUKI jeweils für Übergangsmetallkatalysierte Methoden der synthetischen organischen Chemie.^[7-9] Diese kamen keineswegs überraschend: Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen dürften aus dem Werkzeugkasten eines jeden synthetischen organischen Chemikers heutzutage nicht mehr wegzudenken sein. Olefin-Metathesen benötigten zwar zunächst einige Zeit bis ihr Potential in der organischen Synthese entdeckt und ausgeschöpft wurde, wurden dann aber zu unverzichtbaren Reaktionen besonders zur C-C-Bindungsknüpfung in der Synthese komplexer Moleküle.^[10,11] NICOLAOU meinte 2005 sogar, dass außer Pd-katalysierten Kreuzkupplungen und Olefin-Metathese keine andere Gruppe von Reaktionen *“such a*

profound impact on the formation of carbon-carbon bonds and the art of total synthesis in the last quarter of a century” gehabt hat.^[11]

Heutzutage ist das Feld der Katalyse in der organischen Synthese beinahe unüberschaubar groß,¹ der Bedarf an neuen effizienten katalytischen Reaktionen scheint aber noch lange nicht gedeckt. Die Forschungen auf dem Gebiet resultieren immer wieder in innovativen und interessanten Reaktionen und Katalyse-Konzepten. Exemplarisch genannt seien CH-Aktivierungen^[13-19], die es insbesondere ermöglichen die Komplexität von Substraten durch die direkte Funktionalisierung von C-H-Bindungen zu verringern, sowie das relativ neue *hydrogen autotransfer*-Konzept^[20-26] und die damit verwandten dehydrierenden Kupplungen, die simple Alkohole oder Amine als Elektrophile zur Alkylierung oder Acylierung von Heteronucleophilen einsetzen und idealerweise Wasser(stoff) als einziges Abfallprodukt ergeben.^[27-31]

Eine mögliche Fragestellung, die sich nun ergibt, ist, lassen sich effiziente und selektive Reaktionen durch Kombination von Katalyse mit hohen Reaktionstemperaturen erreichen; d.h. insbesondere können Reaktionen, die dank hoher Temperatur sehr schnell verlaufen (vgl. die *Arrhenius*-Gleichung^[32]), trotzdem selektiv, oder vielleicht sogar selektiver als Reaktionen bei niedrigen Temperaturen verlaufen? Lassen sich bekannte Reaktionstypen durch die Verwendung hoher Temperaturen verbessern oder lassen sich neue Reaktionstypen erst ermöglichen? Insbesondere, können “schwierige” Reaktionen, d.h. solche in denen wenig aktivierte Substrate oder stabile Bindungen umgesetzt werden sollen, durch den Einsatz “extremer” Reaktionsbedingungen wie sehr hohen Reaktionstemperaturen realisiert werden?

Prinzipiell könnten allerdings bei hohen Temperaturen sinkende Selektivitäten zu erwarten sein. Aus der EYRING-Theorie zum Beispiel, die die Reaktionsgeschwindigkeit k in Abhängigkeit der Gibbs-Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger angibt (Gleichung 1), erhält man für die Selektivität k_1/k_2 , als Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeit der gewünschten zu der einer unerwünschten Reaktion, Gleichung 2.^[33,34]

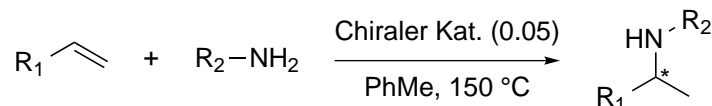
$$k = \frac{k_b T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (1)$$

$$\frac{k_1}{k_2} = e^{-\frac{\Delta G_1^\ddagger - \Delta G_2^\ddagger}{RT}} = e^{-\frac{\Delta \Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (2)$$

Mit steigender Temperatur sinkt der Betrag des Exponenten und das Verhältnis der Geschwindigkeiten nähert sich 1, die Reaktion wird also unselektiver.

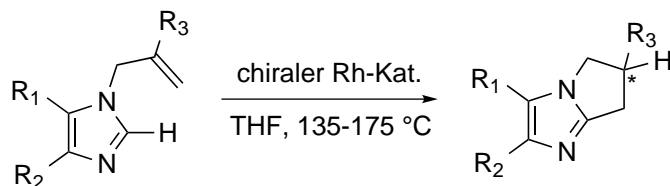
Trotzdem sind bereits einige Beispiele für katalytische Reaktionen bekannt, bei denen interessante Selektivitäten bei hohen Temperaturen erzielt werden konnten: Unter anderem

¹Eine beispielhafte Suche nach dem Thema “catalysis organic synthesis” in der *SciFinder*-Datenbank ergab über 40.000 Einträge.^[12]



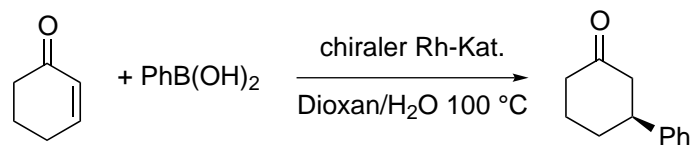
Schema 1 – Asymmetrische Hydroaminierung nach HULTZSCH^[35]

berichtete die Gruppe um HULTZSCH über eine katalytische, asymmetrische Hydroaminierung bei 150 °C mit bis zu 61% *ee* (Schema 1).^[35] Auch BERGMAN *et al.* beschrieben katalytische Hydroaminierungen bei höheren Temperaturen von 95-120 °C.^[36,37]



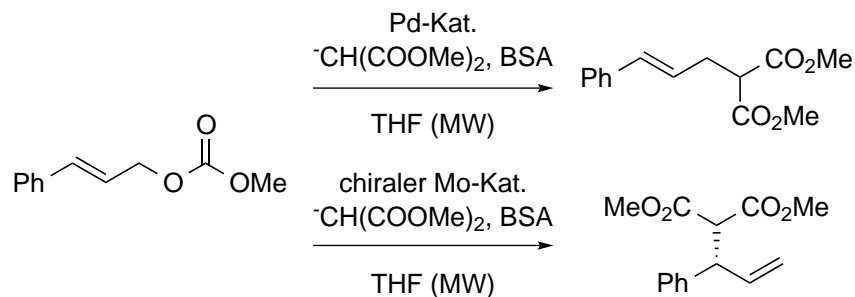
Schema 2 – Enantioselektive Cyclisierung substituierter Imidazole nach ELLMAN^[38]

Ein weiteres Beispiel für sehr selektive Reaktionen bei hohen Temperaturen lässt sich in der von ELLMAN *et al.* gefundenen Cyclisierung unter CH-Aktivierung von Imidazolen finden, bei der bis zu 98% *ee* erzielt wurden (Schema 2).^[38]



Schema 3 – Asymmetrische 1,4-Addition von Boronsäuren nach HAYASHI und MIYAU-RA^[39]

Auch die von HAYASHI und MIYAURA untersuchte Rh-BINAP-katalysierte 1,4-Addition von Boronsäuren an α,β -ungesättigte Ketone (Schema 3) wurde als eine der ersten asymmetrischen Reaktionen bei einer ungewöhnlich hohen Temperatur von 100 °C durchgeführt und ergab bis zu 97% *ee*.^[39]



Schema 4 – Palladium- oder Molybdän-katalysierte, Mikrowellen-assistierte allylische Alkylierung nach HALLBERG^[40]

Als letztes Beispiel sei hier noch eine katalytische allylische Alkylierung genannt, die von der Gruppe um HALLBERG entwickelt wurde (Schema 4).^[40] Die Autoren hatten, um schnelle Reaktionen durch hohe Temperaturen zu erreichen, eine Methodik gewählt, die nun auch in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kommen sollte: Das Erhitzen durch Mikrowellenstrahlung. Dabei wurden die Reaktionen für sehr kurze Zeiten (5-9 min) bei konstanter Mikrowellenleistung (60-500 W) erhitzt und es wurden bis zu 94% Ausbeute und 98% *ee* erhalten.

2. Mikrowellen in der organischen Synthese

2.1. Historie

Das Erhitzen von chemischen Reaktionen mit Mikrowellenenergie ist ein Konzept, das besonders in der jüngeren Vergangenheit immer größere Aufmerksamkeit und Verbreitung gefunden hat (Abbildung 1).^[41,42] Während die Zahl an Artikel, die Mikrowellen

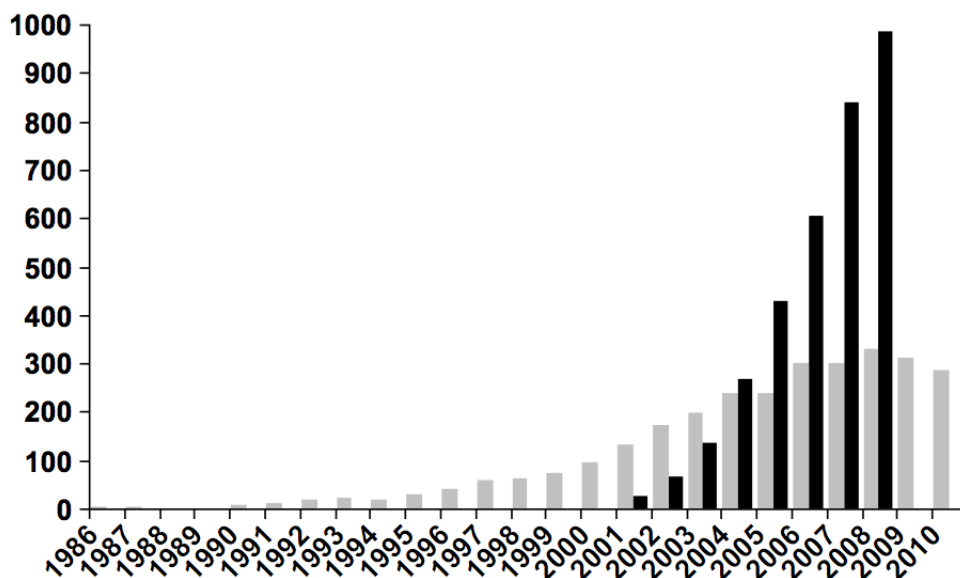
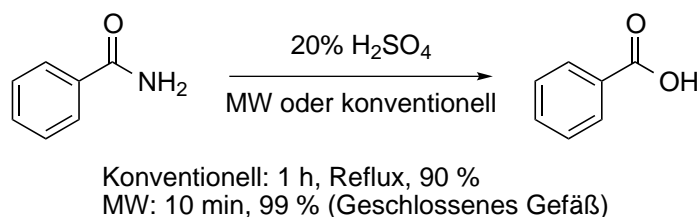


Abbildung 1. – Zahl der Publikationen zu Mikrowellen-assistierter organischer Synthese laut *SciFinder*-Datenbank. Graue Balken: Zahl der Publikationen unter Verwendung von Mikrowellen, die diese als explizites Schlagwort angaben (Schlagwortsuche). Schwarze Balken: Zahl der Publikationen unter Verwendung eines dedizierten Mikrowellenreaktors für wissenschaftliche Zwecke (Volltextsuche). Übernommen aus Ref.^[41]; © 2012 Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA; Verwendet mit freundlicher Genehmigung des Verlags

als Schlagwort angaben bereits seit Beginn der 90er-Jahre kontinuierlich zunahm (graue Balken), stieg vor allem in den letzten knapp 15 Jahren, seit der kommerziellen Verfügbarkeit von explizit für wissenschaftliche Zwecke konstruierten Reaktoren (die im Vergleich zu herkömmlichen Mikrowellenöfen eine genauere Kontrolle von Temperatur, Druck und Leistung ermöglichen), die Zahl an Arbeiten, die ein solches Gerät verwendeten, exponentiell an (schwarze Balken).^[41,42] Bereits 2008 waren es 1000-1200 Veröffentlichungen, und es darf davon ausgegangen werden, dass der in Abbildung 1 erkennbare Trend sich in den letzten Jahren fortgesetzt hat.^[41,42] Dass ab 2005 die Mehrzahl der Veröffentlichungen den Einsatz von Mikrowellen nicht mehr explizit aufführte, illustriert wie weit diese

bereits Einzug in den Laboralltag als gängiges Heizmittel neben beispielsweise Ölbädern und Heizröhren gefunden haben.

Historisch wurde Mikrowellenenergie erstmals 1940 von SPENCER zum Erhitzen, dort noch von Lebensmitteln, verwendet; seit 1950 kam sie auch in verschiedensten industriellen und technischen Anwendungen zum Einsatz.^[41] Trotzdem dauerte es bis 1986 bis erstmals organisch-chemische Reaktionen durch Mikrowellen erhitzt und beschleunigt wurden (Schema 5).^[41,43,44] GEDYE *et al.* hatten damals die Beschleunigung von Reaktio-



Schema 5 – Hydrolyse von Benzamid als erstes veröffentlichtes Beispiel einer Mikrowellen-assistierten organischen Synthese nach GEDYE^[43]

nen durch Mikrowellenerhitzen anhand der Hydrolyse von Benzamid, Oxidation von Toluol, Veresterung von Bezoensäure und S_N2 -Reaktion eines Phenoxids mit Benzylchlorid untersucht, während die Gruppe um GIGUERE *Diels-Alder*, *Claisen*- und *En*-Reaktionen als Beispiele gewählt hatte.^[43,44]

Wurden in den Anfangsjahren noch gewöhnliche oder modifizierte Haushaltsmikrowellen verwendet, teils mit offenen Reaktionsgefäßen, teils aber auch mit geschlossenen Gefäßen (und den aufgrund der nicht kontrollierbaren Bedingungen im Gefäß verbundenen Folgen wie Explosionen), kamen später dann dedizierte Mikrowellenreaktoren für den Einsatz im Labor und der organischen Synthese auf den Markt.^[41,42,45] Diese wiesen gegenüber herkömmlichen Geräten Vorteile wie eine genaue Kontrolle aller Reaktionsparameter, eine konstante statt gepulster Mikrowelleneinstrahlung und damit kontrollierteres Erhitzen sowie weitere Faktoren, z.B. die Möglichkeit automatisierter sequentieller Reaktionen mittels Autosampler, auf.^[41,42] Neuere Entwicklungen ermöglichen es durch Erzeugung der Mikrowellen als stehende Welle eine sehr hohe Felddichte zu erreichen (sog. *Monomode*-Geräte), und benötigen so wesentlich weniger Leistung zum Erreichen der gleichen Reaktionstemperatur als *Multimode*-Geräte mit geringerer Felddichte.^[42]

2.2. Theorie

Als Mikrowellen wird elektromagnetische Strahlung mit einer Frequenz von 0.3 bis 300 GHz, d.h. einer Wellenlänge von 1 mm bis 1 m bezeichnet.^[41] Neben der Verwendung in Öfen und Reaktoren, kommen sie in der Telekommunikation, zur Übertragung von Informationen, sowie zur Übertragung von Energie (prominentes Beispiel sind hier

Radar-Geräte) zum Einsatz.^[41] Haushaltsmikrowellenöfen sowie Synthesereaktoren arbeiten dabei ausschließlich bei einer Frequenz von 2.45 GHz um Interferenzen und Störungen anderer Anwendungen zu vermeiden.^[41] Es sei bereits jetzt erwähnt, dass die Energien der Mikrowellenstrahlung damit nicht ausreichen, um chemische Bindungen brechen und so chemische Reaktionen induzieren zu können.^[41,42] Sie liegen vielmehr im Bereich von Rotationsübergängen (Rotationspektroskopie wird daher auch als Mikrowellenspektroskopie bezeichnet).^[46] Sollen durch Bestrahlung chemische Reaktionen hervorgerufen werden, so ist dazu wesentlich energiereichere Strahlung wie sichtbares oder ultraviolettes Licht erforderlich (vgl. Photochemie).^[41,42]

Mikrowellenstrahlung erhitzt durch sogenanntes *dielektrisches Heizen*.^[41,45] Dafür sind zwei Mechanismen erforderlich: Dipolare Polarisation und ionische Leitung.^[41,45] Beide Mechanismen bestehen im Prinzip nur daraus, dass Ladungen in dem zu erhitzenden Gemisch der oszillierenden, elektrischen Komponente des elektromagnetischen Feldes folgen.^[41,45] Dipole richten sich immer wieder neu entlang des Feldes aus, rotieren dabei und erzeugen so durch Reibung Wärme, geladene Teilchen (im allgemeinen Ionen) oszillieren entlang des eingestrahnten Feldes und erzeugen Wärme durch Kollisionen mit anderen Molekülen oder Atomen.^[42] Daraus folgt, dass ein Gemisch polar sein muss, um effizient durch Mikrowellen erhitzt werden zu können.^[42] Für einzelne Materialien, in diesem Kontext insbesondere organische Lösungsmittel, lässt sich in die Fähigkeit die elektromagnetische Energie in Hitze umzuwandeln in einem sogenannten Verlustfaktor $\tan \delta$ quantifizieren, dessen genaue Zahlenwerte in der Literatur nachgeschlagen werden können.^[41,42,45,47] Auch hier gilt, je polarer, desto höher der Verlustfaktor. Materialien wie Glas, Teflon oder Quarz sind nahezu transparent für Mikrowellenstrahlung und eignen sich so für Gefäße und Reaktoren, elektrisch leitende Materialien wie Metalle reflektieren Mikrowellen.^[41,42] Auch apolare Medien lassen sich in Mikrowellenreaktionen einsetzen und erhitzen, solange polare Verbindungen (Substrat, Katalysator, ...) im Gemisch vorhanden sind; auch können polare Additive wie ionische Flüssigkeiten zugegeben werden.^[45]

Die beschriebenen Mechanismen erklären nun den entscheidenden Unterschied des Erhitzens chemischer Reaktionen mit Mikrowellen im Gegensatz zu konventionellem Heizen z.B. in einem Ölbad (Abbildung 2): Anstelle der äußeren Wand des Reaktionsgefäßes wird das gesamte Reaktionsvolumen gleichzeitig erhitzt.^[41,45] Während konventionelles Erhitzen ein langsamer und ineffizienter Prozess ist, der stark von thermischer Leitfähigkeit des Gefäßmaterials und Konvektion in der Reaktionsmischung abhängt, ermöglicht das direkte Einkoppeln von Mikrowellen an Lösungsmittel und Reagenzien ein effektives, internes Erhitzen.^[41,45] Auch der Temperaturgradient im Gefäß wird invertiert: Konventionell wird von Außen erhitzt, damit ist die Wand des Reaktionsgefäßes die wärmste Stelle (und wird, man denke an Erhitzen zum Rückfluss, häufig höher als die eigentlich Zieltemperatur geheizt) und nach innen ins Gefäß hinein sinkt die Temperatur.^[41] Durch lokale Überhitzungen kann es zu sogenannten "Wandeffekten" wie die Zersetzung von Reagenzien oder Katalysatoren kommen.^[41] Mit Mikrowellenstrahlung wird hingegen das gesamte Reaktionsvolumen von innen und – bei entsprechendem Reaktordesign –

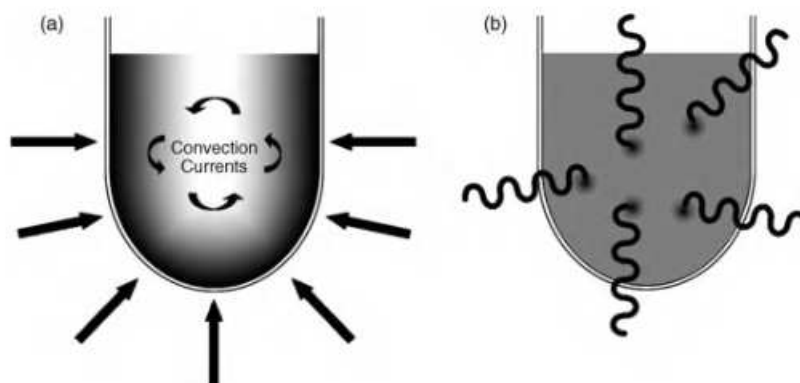


Abbildung 2. – Illustration der Wärmeaufnahme und des Temperaturprofils im Reaktionsgefäß bei a) konventionellem Erhitzen und b) Erhitzen durch Mikrowellen. Übernommen aus Ref.^[41]; © 2012 Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA; Verwendet mit freundlicher Genehmigung des Verlags

gleichmäßig geheizt und die mikrowellentransparente Gefäßwand bildet die kühlfte Stelle.^[41,45]

2.3. Mikrowelleneffekte

Seit Beginn der Verwendung von Mikrowellenstrahlung in der organischen Synthese gab es viele Beispiele, in denen Reaktionsgeschwindigkeiten, Ausbeuten und Selektivitäten, zum Teil in scheinbar spektakulärem Ausmaß, gegenüber konventionellem Erhitzen verbessert waren.^[41] Diese Beobachtungen und die Suche nach Gründen für sie haben über die Jahre eine lebhafte Diskussion unter mit Mikrowellen-Chemie befassten Chemikern über die Existenz oder Nicht-Existenz von Mikrowelleneffekten, insbesondere sogenannter “spezifischer” bzw. “athermaler” Effekte, ausgelöst.^[47–53]

Das Fazit hierzu sei bereits vorweggenommen: Heutzutage herrscht ein weitgehender Konsens unter Mikrowellen-Chemikern, dass keine athermalen Mikrowelleneffekte existieren, der sich vielleicht am besten mit dem Zitat *“heating is just that – heating”* zusammenfassen lässt.^[41,42,52,54]

Im Sinne der Argumentation soll aber zunächst davon ausgegangen werden, dass nicht-thermische Mikrowelleneffekte prinzipiell eine mögliche Ursache für die in Mikrowellen-Reaktionen erhaltenen besonderen Resultate sein könnten. Insgesamt sind drei Bereiche an Effekten vorstellbar: rein thermische (d.h. kinetische), spezifische thermische Mikrowelleneffekte und nicht-thermische Mikrowelleneffekte, die in unterschiedlichen Kombinationen verantwortlich sein könnten.^[45]

Absolut essentiell und zugleich alles andere als trivial für die Diskussion dieser Effekte, vor allem für die Vergleichbarkeit sowohl von Mikrowellenreaktionen untereinander als

auch von konventionellen mit Mikrowellenreaktionen, ist eine exakte und reproduzierbare Temperaturmessung.^[41,55]

In den meisten kommerziell erhältlichen Mikrowellenreaktoren wird die Reaktionstemperatur über einen kalibrierten externen Infrarotsensor bestimmt, der die äußere Oberflächentemperatur des Reaktionsgefäßes misst.^[41,55] Es wird dann davon ausgegangen, dass diese mit der tatsächlichen, inneren Temperatur zusammenhängt und über die Kalibrierung darauf zurückgerechnet werden kann. Diese Annahme ist aber nicht in allen Fällen zutreffend und die IR-Temperaturmessung besitzt einige inhärente Nachteile.^[41] Durch die Messung der Temperatur an einem Punkt der Oberfläche, dessen Position noch dazu Hersteller- und Geräteabhängig variieren kann, ist eine gute Durchmischung der Reaktion nötig, auch da das elektrische Feld selber alles andere als homogen ist und von Lösungsmittel, Volumen, Gefäß und anderen Faktoren, z.B. einem einkoppelnden Rührstab, beeinflusst werden kann.^[41,47] Ein gutes Rühren ist also zur akkuraten Temperaturmessung absolute Voraussetzung ohne die es vor allem auch bei inhomogenen, viskosen oder mehrphasigen Mischungen zu Problemen kommen kann.^[41] Auch besitzen IR-Sensoren eine gewisse Verzögerung, bis sie der realen Innentemperatur entsprechen, da die Glaswand des Reaktionsgefäßes erst von innen von der Reaktionsmischung erwärmt werden muss.^[41] Dadurch können unter anderem kurze Temperaturspitzen leicht übersehen werden.^[41] Fehler der externen IR-Temperaturmessungen können zudem ohne gleichzeitige interne Kontrolle nicht bemerkt werden.^[52]

Zur direkten, internen Temperaturbestimmungen haben sich Faseroptik-Thermometer mit GaAs- oder Rubin-Kristallen als Sensoren etabliert, da diese nicht mit Mikrowellenstrahlung koppeln.^[41,52] Mit diesen lassen sich die Temperaturen durch Einführen in die Reaktionsmischung direkt in dieser genau bestimmen und, bei entsprechenden Geräten, parallel mit den extern bestimmten vergleichen.^[52] Auch hier ist natürlich eine gute Durchmischung der Reaktionen nötig, da auch Faseroptik-Thermometer nur an einer bestimmten Stelle die Temperatur bestimmen können und auch in homogenen Mischungen bei ungenügendem Rühren Temperaturgradienten auftreten können.^[41]

Thermische Effekte

In den allermeisten Fällen lässt sich die beobachtete erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit leicht als einfacher kinetischer Effekt aufgrund der erhöhten Temperatur erklären.^[41,42] Die *Arrhenius*-Gleichung gibt hier schon an, je höher die Reaktionstemperatur ist, desto schneller ist eine Reaktion. Sehr hohe Temperaturen sind mit Mikrowellen schnell zu erreichen und durch Verwendung geschlossener Gefäße können Lösungsmittel weit über den Siedepunkt hinaus erhitzt werden.^[41] Nimmt man nur einmal die übliche Faustformel an, dass eine 10 °C höhere Temperatur zu doppelter Reaktionsgeschwindigkeit führt, so würde eine 100 °C höhere Temperatur, die normalerweise problemlos im Mikrowellenreaktor erreichbar ist, bereits zu einer 1024-mal schnelleren Reaktion führen. Zusätzlich können auch die wesentlich schnelleren Aufheiz- und Abkühlphasen im Vergleich zu konventionellem Erhitzen zu einer geänderten Produktverteilung führen.^[41]

Es ist natürlich noch zu erwähnen, dass hohe Temperaturen neben der Beschleunigung des gewünschten auch unerwünschte Reaktionspfade sowie Nebenreaktionen, wie die Bildung von Isomeren oder thermische Umlagerungen, ermöglichen können.^[41]

Spezifische Mikrowelleneffekte

Neben den genannten thermischen existieren auch Effekte, die in den Mechanismen des Erhitzens mit Mikrowellen begründet liegen. Mit diesen “spezifischen Mikrowelleneffekten” sind solche gemeint, die nicht mit konventionellem Erhitzen reproduziert werden können und durch Mikrowellen hervorgerufen werden, in der letzten Konsequenz aber immer noch thermisch sind.^[41]

Dazu gehören insbesondere das selektive Erhitzen stark Mikrowellen-absorbierender heterogener Katalysatoren oder Reagenzien in apolaren Medien bzw. das unterschiedliche Erhitzen der einzelnen Phasen in mehrphasigen Gemischen, die Bildung sogenannter “hotspots” durch das direkte Koppeln von Mikrowellen mit stark polaren, homogen gelösten Verbindungen (z.B. Metallkomplexe und -katalysatoren), die Möglichkeit Lösungsmittel auch bei Raumdruck deutlich über den Siedepunkt zu Erhitzen und das Nichtvorhandensein von Wandeffekten.^[52]

Nichtthermische Mikrowelleffekte

Der letzte vorstellbare – und in der Literatur sehr kontrovers diskutierte – Grund sind die bereits erwähnten “athermischen Mikrowelleneffekte”.^[41,49–53] Hier wurden verschiedene Mechanismen vorgeschlagen, wie eine direkte Wechselwirkung des elektrischen Feldes mit einzelnen Molekülen die vermeintlich beobachteten Unterschiede zum konventionellen Erhitzen erklären soll, u.a. eine Vororientierung dipolarer Moleküle entlang des Feldes, die Einfluss auf die Entropie der Reaktionen hat oder eine Absenkung der Aktivierungsenergie in Fällen, wo die Polarität vom Grundzustand zum Übergangszustand zunimmt.^[41]

Insbesondere die Gruppe um KAPPE versuchte über die Jahre eine ganze Reihe Reaktionen, in denen solche Effekte postuliert wurden, zu verifizieren, wobei sie interne Temperaturkontrollen verwendeten, um Temperaturgleichheit zwischen Ölbad- und Mikrowellenreaktionen herzustellen.^[52] Dabei ließ sich bei genauer Kontrolle der Reaktionsparameter keiner dieser Effekte verifizieren.^[41,52] Als Beispiel sei hier die von DUDLEY *et al.* beschriebene *Friedel-Crafts*-Benzylierung von Xylol bzw. Toluol genannt, die sogar im offenen Kolben unter Rückflussbedingungen bei vermeintlich identischer Temperatur mit Mikrowellen deutlich höhere Umsätze ergab, als in Experimenten im Ölbad.^[56] DUDLEY und Mitarbeiter hatten die Temperatur aber nur über einen externen IR-Sensor bestimmt und bei Wiederholung mit internem Thermometer konnten keine Unterschiede zwischen Mikrowellenreaktionen und konventionellem Erhitzen gefunden werden.^[52] Ähnliche Ergebnisse ergaben sich z.B. auch für eine *Biginelli*-Reaktion und in vielen

anderen Fällen sind vermutlich vergleichbare Gründe anstelle angeblicher nichtthermische Mikrowelleneffekte verantwortlich.^[41,42] Das sogenannte *heating while cooling*, bei dem gleichzeitig zum Erhitzen mit Mikrowellenstrahlung das Reaktionsgefäß von außen mit Druckluft gekühlt wird, wurde sogar weltweit patentiert, obwohl sich auch hier später zeigte, dass die tatsächlichen Innentemperaturen der Reaktionen wesentlich höher waren als zunächst bestimmt.^[41,42,57] Viele berichtete, vermeintliche nichtthermische Effekte sind also letztendlich auf ungenaue oder falsch bestimmte Reaktionstemperaturen zurückzuführen.

3. Aufgabenstellung

Als Idee und langfristiges Ziel stand hinter dieser Arbeit ein Mikrowellen-Äquivalent zur "flow"-Chemie^[58–63] für die Synthese komplexer Moleküle zu erschaffen: Darin würden Synthesen aus einer Sequenz von schnellen, selektiven Mikrowellenreaktionen aufgebaut, die ohne umfangreiche Aufarbeitung, am besten im gleichen Reaktionsgefäß, aneinander gereiht würden. Mittels für Mikrowellenreaktoren standardmäßig erhältlichen Autosamplern könnten dann z.B. auch längere Synthesen mit mehreren Schritten leicht automatisiert und batchweise im größeren Maßstab durchgeführt werden.

Um dieses Ziel zu erreichen, ist vor allem ein ausreichendes Repertoire geeigneter Reaktionen nötig. Diese sollten, unterstützt durch hohe Reaktionstemperaturen im Mikrowellenreaktor, schnell, in guter Ausbeute, selektiv und einfach durchführbar sein.

Die Fragestellung, solche Reaktionen zu finden und zu untersuchen, sollte nun in dieser Arbeit an drei Beispielen näher betrachtet werden.

Das erste Beispiel betraf die asymmetrische Hydroalkoxylierung nicht aktivierter Alkene, besonders am Beispiel der Cycloisomerisierung von Allylphenolen, die in der Arbeitsgruppe bereits Ziel ausführlicher Untersuchungen war.^[64] Nachdem andere Arbeiten den Fokus auf Katalysator- und Ligandensystem legten, sollten hier vor allem neue Substrate und Substratklassen gefunden, synthetisiert und getestet werden.

Als zweites Beispiel wurde die Neuentwicklung einer asymmetrischen Transferhydrierung von Alkenen gewählt. Da asymmetrische Hydrierungen und asymmetrische Transferhydrierungen von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen hinlänglich etabliert sind, aber zu Beginn der Arbeiten keine asymmetrische Transferhydrierung von nicht aktivierten C-C-Doppelbindungen bekannt war, schien dies ein lohnendes Ziel.

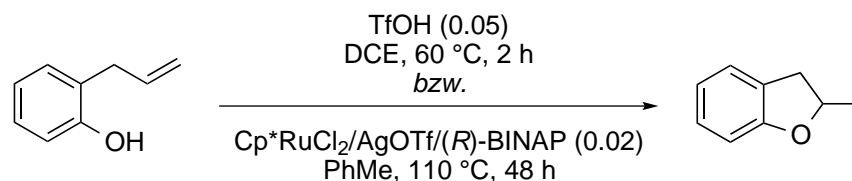
Zuletzt wurde die Entwicklung einer *borrowing hydrogen*-Alkylierung von Pyrrolen mit einem Bezug zu frühen Arbeiten HANS FISCHERS ins Auge gefasst. Deren Bedingungen – sehr hohe Temperaturen im geschlossenen System – ließen es schon fast offensichtlich erscheinen, die Reaktion in der Mikrowelle näher zu betrachten. Hier sollte es auch möglich sein mit der *borrowing hydrogen*-Methodik ein noch vergleichbar junges und aktuell erforschtes katalytisches Konzept auf Mikrowellenreaktionen zu übertragen.

B. Ergebnisse und Diskussion

1. Neue Substrate für die Hydroalkoxylierung nicht aktivierter Alkene

Die katalytische Hydroalkoxylierung nicht aktiverter Alkene war – am Beispiel der Cycloisomerisierung von 2-Allylphenolen – bereits Gegenstand umfangreicher Untersuchungen im Arbeitskreis.^[64] Hydroalkoxylierung ist definiert als die Addition von aliphatischen Alkoholen und Phenolen an Alkene mit Ethern als Reaktionsprodukten.^[65–69] Als atom-ökonomische Reaktion ist sie, insbesondere mit nicht-aktivierten Alkenen als Substraten, von besonderem synthetischen Interesse.^[67–69] Hydroalkoxylierungen nicht aktivierter Alkene wurden und werden meist durch starke Mineral- bzw. Brønsted-Säuren katalysiert: CLAISEN beschrieb beispielsweise schon 1926 eine durch konzentrierte wässrige HBr vermittelte Cyclisierung von 2-(But-3-en-2-yl)phenol und auch einige heterogen katalysierte Reaktionen über Aluminiumoxid oder Zeolithen verlaufen letztendlich säurekatalysiert durch Protonierung des Alkens.^[70–73] Dies lies besonders die Realisierung einer asymmetrischen Katalyse schwierig erscheinen.

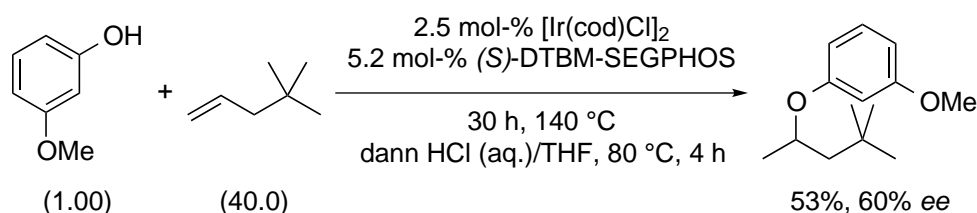
Neben photochemischen Reaktionen (vgl. z.B. die Arbeiten von NICEWICZ *et al.*^[74,75]) wurden gerade in der jüngeren Vergangenheit diverse Metallkatalysatoren für die Hydroalkoxylierung beschrieben, beginnend mit einer Arbeit zur Cyclisierung von 2-Allylphenolen unter Katalyse durch Rutheniumtriflate.^[76] Auch eine ganze Reihe weiterer Katalysatoren beruhten auf Metalltriflaten, für die gezeigt werden konnte, dass sie *in situ* z.B. durch Hydrolyse zu TfOH, Brønsted-Säuren freisetzen können, die selber gute Katalysatoren für die Hydroalkoxylierung sind.^[77,78] Eine solche *hidden (Brønsted) acid*-Katalyse kann auch mit starken Lewis-Säurekatalysatoren auftreten.^[79] Die Gruppe um OHTA hatte beispielsweise eine vorgeblich asymmetrische Cyclisierung von 2-Allylphenol mit einem Ruthenium-Triflat-Bisphosphin-Komplex beschrieben.^[80] Hier konnte gezeigt werden, dass die Katalyse auf in der Reaktion gebildeter HOTf beruht, und sich mit dieser die Reaktion sogar unter deutlich mildereren Bedingungen durchführen lässt (Schema 6).^[78]



Schema 6 – *hidden acid*-katalysierte Cyclisierung von 2-Allylphenol nach HINTERMANN^[78]

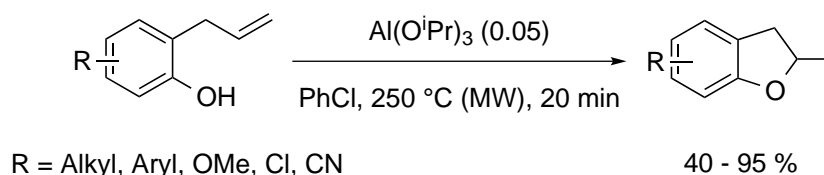
Auch in vielen anderen Hydroalkoxylierungen konnten versteckte Brønstedsäure-Katalysen nicht ausreichend ausgeschlossen werden, sodass fraglich ist, ob diese wirklich metallkatalysiert waren.^[64]

Nicht nur aufgrund der Schwierigkeit eine *hidden acid*-Katalyse auszuschließen waren asymmetrische, metallkatalysierte Hydroalkoxylierungen nicht aktivierter Alkene – im Gegensatz zur Hydroalkoxylierung von Allenen sowie Hydroaminierungen – im Prinzip unbekannt.^[81–86] Von HARTWIG ist ein einziges Beispiel einer Iridium-katalysierten intramolekularen Addition eines Phenols an ein nicht aktiviertes Alken mit moderater stereochemischer Induktion beschrieben worden (Schema 7).^[87]



Schema 7 – Asymmetrische Hydroetherifizierung nach HARTWIG^[87]

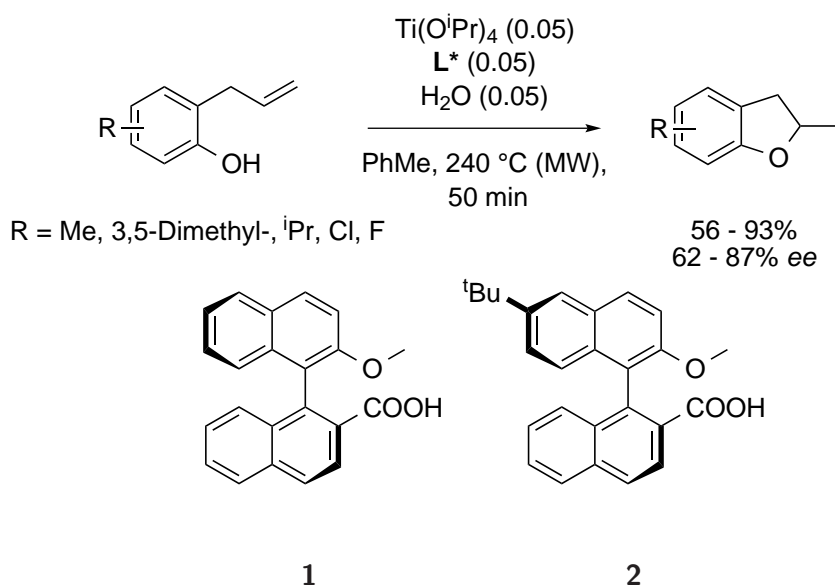
Die asymmetrische Hydroalkoxylierung am Beispiel der Cyclisierung von Allylphenolen war daher ein ideales Modell, um eine neue selektive Katalyse bei hohen Temperaturen in der Mikrowelle zu finden. Erste Arbeiten zeigten dabei, dass Aluminiumisopropylat, dessen basische Liganden eine versteckte Säurekatalyse ausschließen sollten (die stärkste Brønstedsäure wäre entweder Isopropanol oder das Allylphenol), 2-Allylphenole bei 250 °C in kurzen Reaktionszeiten und guten Ausbeuten cyclisieren ließ. (Schema 8)^[64]



Schema 8 – Aluminium-katalysierte Cyclisierung von 2-Allylphenolen^[64]

Eine Reihe verschiedener substituierter 2-Allylphenole konnte in bis 95% Ausbeute in nur 20 min Reaktionszeit cyclisiert werden.^[64]

Daher erschienen Metallalkoxide als vielversprechende Basis für einen chiralen Katalysator. Während mit Aluminiumisopropylat keine asymmetrische Reaktion erreicht wurde, konnte in einem extensiven Screening $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ mit dem axial-chiralen Binaphthylderivat (*aS*)-(2'-Methoxy-1'-naphthyl)-2-naphthoesäure^[88] (**1**) – kurz MeOBinaCox – als Ligand als Katalysator für eine asymmetrische Cyclisierung in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten gefunden werden (Schema 9).^[64] Später stellte sich noch heraus, dass zur Bildung eines optimalen Katalysators ein Äquivalent Wasser bezogen auf Titan nötig ist.^[64]

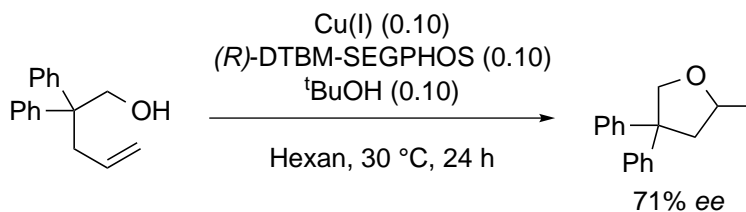


Schema 9 – Titan-katalysierte asymmetrische Cycloisomerisierung von 2-Allylphenolen^[64]

In ausführlichen Untersuchungen verschiedener Liganden und Ligandmodifikationen konnte später, nach Abschluss der hier erfolgten Arbeiten zur Hydroalkoxylierung, das *tert*-butylierte Derivat **2** gefunden werden, mit dem noch etwas bessere Ausbeuten und Selektivitäten erreicht wurden.^[64]

Die Substratbreite der Reaktion war allerdings noch gering, und nur wenige, ausschließlich am Phenylrest substituierte Allylphenole konnten asymmetrisch cycloisomerisiert werden.^[64] Unter Aluminiumkatalyse reagierten etwas mehr Verbindungen erfolgreich unter Hydroalkoxylierung, die Substrate beschränkten sich aber auch zum größten Teil auf Phenyl-substituierte 2-Allylphenole.

Während des Zusammenstellens dieser Arbeit erschienen weitere interessante Publikationen zu Hydroalkoxylierungen, darunter insbesondere eine neue asymmetrische Kupfer/Biarylphosphin-katalysierte Cyclisierung nicht aktivierter Alkene (Schema 10).^[89–91]



Schema 10 – Asymmetrische Cycloisomerisierung nicht aktivierter Alkene nach SAWAMURA^[91]

SHIBUYA *et al.* berichteten zudem über eine Silan-Iod-katalysierte intramolekulare Hydroalkoxylierung^[90] und die Gruppe um TAKAHIRO beschrieb eine Iridium-Bisphosphin-katalysierte asymmetrische Cyclisierung von Hex-4-ensäuren.^[89]

Nachdem bisher hauptsächlich am Phenylrest substituierte 2-Allylphenole in der Aluminium- und Titankatalysierten Hydroalkoxylierung untersucht worden waren, sollten nun sowohl an der Allylseitenkette substituierte 2-Allylphenole als auch neue Substratklassen synthetisiert und in den Reaktionen getestet werden.

1.1. Synthese und Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenolen

Die ersten Zielstrukturen, die zu untersuchen waren, sind in Abbildung 3 dargestellt. Neben an der Doppelbindung funktionalisierten Verbindungen waren besonders die in α -Position bisalkylierten Substrate von Interesse.

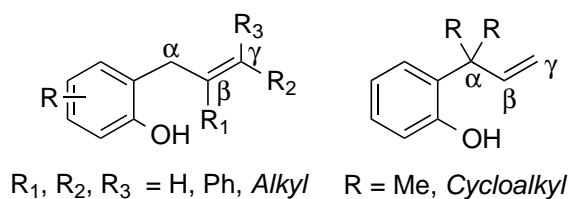
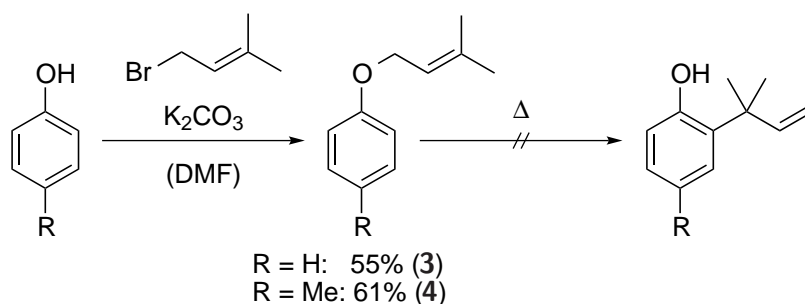


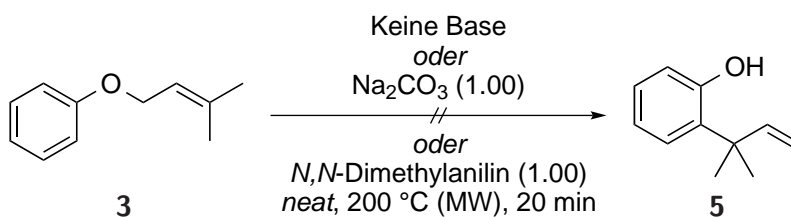
Abbildung 3. – Zielstrukturen für neue Allylphenol-Substrate

Durch den *Thorpe-Ingold*- bzw. *gem*-Dimethyl-Effekt (auch: *gem*-Dialkyl- oder *gem*-Disubstituent-Effekt) sollten diese wesentlich leichter (d.h. schneller und in höheren Ausbeuten) in Cyclisierungsreaktionen reagieren.^[92,93]



Schema 11 – Syntheseroute zu 2-Allylphenolen via *Claisen*-Umlagerung

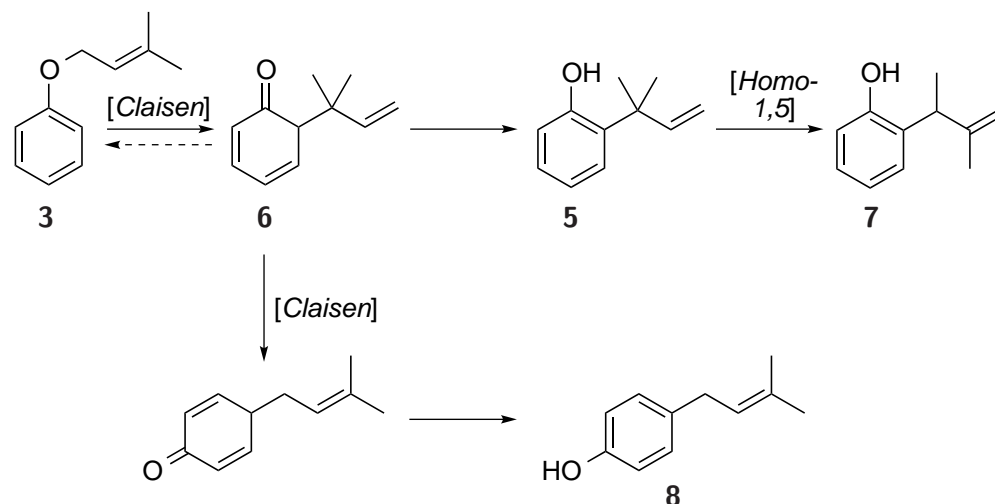
Als erster Ansatz bot sich die in den bisherigen Arbeiten zur Hydroalkoxylierung^[64] verwendete Route zur Synthese substituierter 2-Allylphenole an: *Williamson*-Synthese von Allylphenylethern und deren *Claisen*-Umlagerung (Schema 11). Dimethylallylether **3** war auch durch Umsetzung von Phenol mit 1-Brom-3-methyl-2-buten, welches durch Bromierung des entsprechenden Alkohols mit PBr_3 erhalten wurde, zugänglich; ließ sich jedoch nicht selektiv zum α, α -Dimethylallylphenol (**5**) umlagern (Schema 12).



Schema 12 – Versuchte *Claisen*-Umlagerung von Allylphenylether **3** zu Allylphenol **5**

In ersten Experimenten wurden Gemische von Produkt (in unbefriedigenden Ausbeuten), Edukt und einer Reihe weiterer, nicht näher identifizierter Verbindungen erhalten. Die selektive Reaktion zum α, α -Dimethylallylphenol bei Zugabe einer Base, wie in der Literatur berichtet, konnte hier nicht reproduziert werden.^[94] Weder mit Na_2CO_3 noch mit *N,N*-Dimethylanilin konnte die Ausbeute des Produktes erhöht werden und es wurden sogar mehr Nebenprodukte erhalten.

Als Gründe für den unselektiven Reaktionsverlauf wurden mehrfache sigmatrope Umlagerungen vermutet. SCHMID *et al.* hatten dies bereits 1968 näher untersucht (Schema 13).^[95]

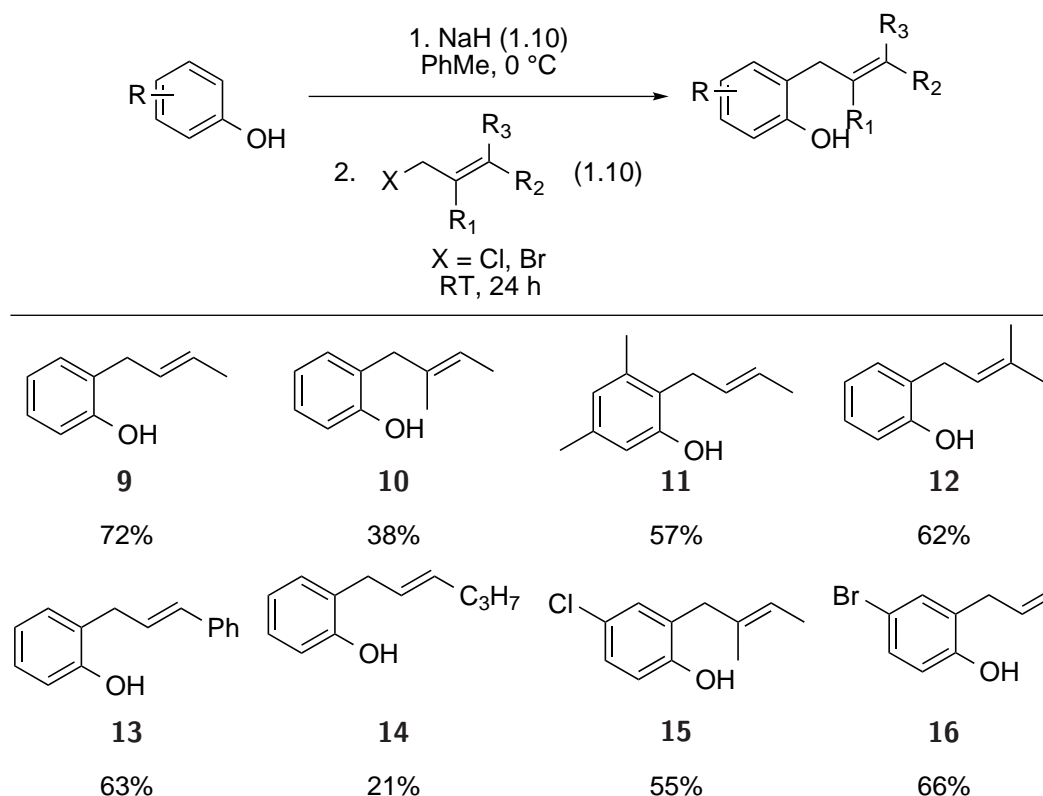


Schema 13 – Sigmatrope Umlagerungen von Dimethylallylphenylether **3** nach SCHMID^[95]

Die Autoren berichteten, dass der Ether **3** zwar zunächst in einer *Claisen*-/[3,3]-sigmatropen Umlagerung zu Keton **6** reagiert, dieses dann aber aus sterischen Gründen nur langsam zu Allylphenol **5** enolisiert und somit in einer erneuten *Claisen*-Umlagerung zum *para*-substituierten Allylphenol **8** weiterreagieren kann. Auch kann **5**, ebenfalls aufgrund sterischer Spannung, in einer homo-[1,5]-sigmatropen Umlagerung zum Phenol **7** reagieren.

Der aus *p*-Kresol erhaltene Allylphenylether **4** wurde nicht mehr durch Umlagerung zum entsprechenden *gem*-Dimethylallylphenol umgesetzt. Zwar sollte eine **6** zu **8** analoge Umlagerung durch die blockierte *para*-Position nicht möglich sein, eine **5** zu **7** analoge *ipso*-Umlagerung wäre allerdings immer noch vorstellbar. Auch weitere Umlagerungen und Nebenreaktionen sind nicht auszuschließen.

Eine alternative Syntheseroute fand sich in der Literatur. STOLTZ *et al.* hatten eine Reihe von substituierten 2-Allylphenolen in einer Variante einer von HURD und HOFFMANN publizierten Reaktion durch direkte, selektive *C*-Alkylierung von Phenol mit Natriumhydrid und Allylhalogeniden in Toluol dargestellt.^[96,97] Diese Reaktion konnte hier erfolgreich angewandt werden, um die in Schema 14 abgebildeten Substrate zu synthetisieren.



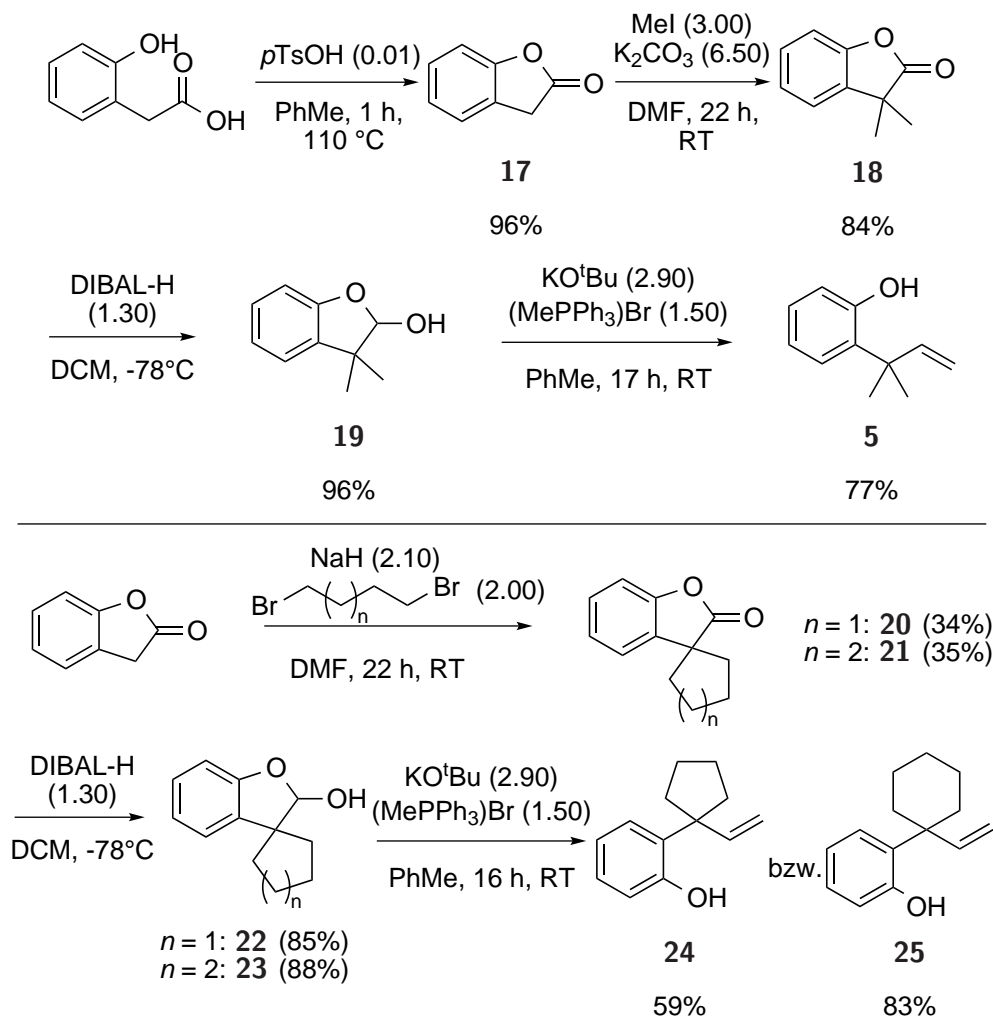
Schema 14 – Hergestellte Alken-substituierte 2-Allylphenole

Für die meisten Substrate wurden akzeptable Ausbeuten von 60-70% erreicht, nur für das Methylbutenylphenol **10** und Hexenylphenol **14** betragen diese moderate 38% bzw. 21%. Neben verschiedenen an der Alkenfunktionalität methylierten 2-Allylphenolen (**9**, **10** und **12**) wurden ein Phenyl- (**13**) sowie ein mit einem längerkettigen Alkylrest substituiertes 2-Allylphenol (**14**) synthetisiert. Dazu wurden an der Doppelbindung methylierte Analoga von 3,5-Dimethyl-2-allylphenol sowie von 4-Chlor-2-allylphenol (**11** bzw. **15**), welche in der titankatalysierten Hydroalkoxylierung bereits in hohen Ausbeuten (88% bzw. 90%) und guten Enantioselektivitäten (78% bzw. 62% *ee*) reagiert hatten, dargestellt.^[64] Auch das nicht über eine *Claisen*-Umlagerung zugängliche 4-Brom-2-allylphenol (**16**) konnte hier in 66% Ausbeute erhalten werden.

Die jeweiligen Allylhalogenide – soweit nicht kommerziell verfügbar – konnten durch Reaktion mit PBr_3 aus den entsprechenden Alkoholen dargestellt werden, 2-Methyl-2-butenol wurde durch Reduktion von Tiglinsäure mit LiAlH_4 erhalten.

Da die C-Alkylierung der Phenole höchstwahrscheinlich nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Mechanismus abläuft, waren die geminal-bisalkylierten Allylphenole nicht über diese Syntheseroute zugänglich. Die dafür nötigen quartären Allylhalogenide sollten nicht nach

S_N2 reagieren und könnten in einem S_N2' -Mechanismus sogar an der falschen Position reagieren. Die geminal-bisalkylierten Allylphenole wurden daher in einer dreistufigen Sequenz ausgehend von 2-Coumaranon durch Alkylierung, Reduktion zum Lactol und anschließender *Wittig*-Reaktion synthetisiert (Schema 15).^[98]



Schema 15 – Synthese von *gem*-Dialkyl-2-allylphenolen

Für die α, α -Dimethyl-Verbindung **5** war dieser Weg gut durchführbar: 2-Coumaranon (**17**), erhältlich durch Kondensation von (2-Hydroxyphenyl)essigsäure, konnte mit MeI und K_2CO_3 in guter Ausbeute bis-methyliert werden, die Reduktion mit DIBAL-H verlief fast quantitativ und die abschließende *Wittig*-Reaktion ergab das Produkt in 77% Ausbeute.

Für die spirocyclischen Verbindungen **24** und **25** gestaltete sich die Alkylierung schwieriger. Obwohl im Vergleich zur Methylierung die zweite Alkylierung als intramolekulare

Reaktion schneller verlaufen sollte und die stärkere Base NaH verwendet wurde, konnte 2-Cumaranon nur in 34% bzw. 35% Ausbeute mit den entsprechenden Dibromalkanen umgesetzt werden. Reduktion und Wittig-Reaktion liefen auch hier mit guten Ausbeuten ab.

Die Idee, die Alkylierung unter Phasentransferkatalyse-Bedingungen durchzuführen, wurde nach einer Reihe von Vorversuchen verworfen. Keine der getesteten Bedingungen lieferte bessere oder auch nur vergleichbare Ergebnisse. Da aber trotz nicht idealer Bedingungen (NaH in DMF) genug Material erhalten werden konnte, um die Spiroverbindungen in der Katalyse zu untersuchen, wurde die Synthese der Substrate **24** und **25** nicht weiter optimiert.

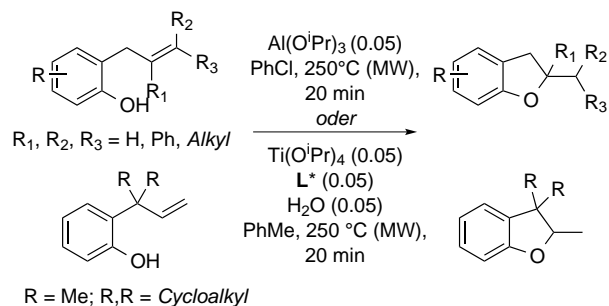
Die substituierten 2-Allylphenole wurden schließlich in der Aluminium- und Titan-katalysierten Hydroalkoxylierung als Substrate getestet. Die Ergebnisse der Katalysen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Zunächst sticht heraus, dass die Reaktion streng mit *Markownikow*-Selektivität abläuft. Bei allen Substraten erfolgte die Addition des Phenoxy-Sauerstoffs am höher substituierten Kohlenstoff der Doppelbindung, was insbesondere beim Cinnamylphenol (Eintrag 2) und 2-(3-Methyl-2-butenyl)phenol (Eintrag 4) die Cyclisierung zum Sechsring bedeutete; in letzterem Fall ist das Produkt nicht mehr chiral. Auch wurden – mit einer Ausnahme (2-(3-Methyl-2-butenyl)phenol, Eintrag 4) – mit dem Aluminiumkatalysator höhere Ausbeuten als mit Titan erreicht.

Insgesamt scheinen die Katalysatorsysteme bei Substraten mit Substituenten an der Allylgruppe an ihre Grenzen zu stoßen. Während mit den methylsubstituierten Verbindungen noch akzeptable Ausbeuten von 40-80% (in der Mehrzahl 60-80%) erreicht wurden (Einträge 3-7), cyclisierte das Cinnamylphenol, das mit einer Phenylgruppe einen deutlich größeren Substituenten besaß, bereits nur noch in weniger als 20% bzw. 3% Ausbeute (Eintrag 2). Neben einem sterischen Effekt könnte das Substrat auch aufgrund von Stabilisierung durch Konjugation des Phenylrests weniger reaktiv sein. Beim Hexenylphenol (Eintrag 8) waren nur mit Aluminiumkatalyse überhaupt Spuren an Cyclisierungsprodukt erkennbar. 2-Crotonylphenol (Eintrag 1), das eine Mittelstellung zwischen den höher substituierten Phenolen (Einträge 3, 4 und 7) und 2-Hexenylphenol einnimmt, reagierte dementsprechend auch in geringeren Ausbeuten (<40% bzw. 8% mit 30% *ee*). Aus der Reihe fällt das ring-dimethylierte 2-Crotonylphenol (Eintrag 5), das unter Aluminiumkatalyse in akzeptabler Ausbeute, mit dem Titansystem jedoch fast gar nicht reagierte. Eventuell könnte hierfür der sterische Anspruch verantwortlich sein, da das Titan- im Vergleich zum Aluminiumsystem aufgrund des Liganden einen deutlich größeren Katalysatorkomplex besitzen dürfte, insbesondere falls es wie vermutet aus einem mehrkernigen Komplex besteht.^[64]

Für die beiden an der Doppelbindung β , γ -dimethylierten Substrate (Einträge 3 und 7), die mit dem chiralen Titansystem in guten Ausbeuten reagierten, konnte der Enantiomerenüberschuss der Produkte nicht bestimmt werden, da sich jeweils auch bei laut NMR

Tabelle 1. – Hydroalkoxylierung der substituierten 2-Allylphenole



| Nr. ^a Substrat | Produkt ^b | Nr. Substrat | Produkt ^b |
|---------------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| 1 | | 5 | |
| 2 | | 6 | |
| 3 | | 7 | |
| 4 | | 8 | |

^aL* = (*S*)-MeOBinaCox

^bIsolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie

^c*q*NMR-Ausbeute (interner Std. Tetradecan): 37%

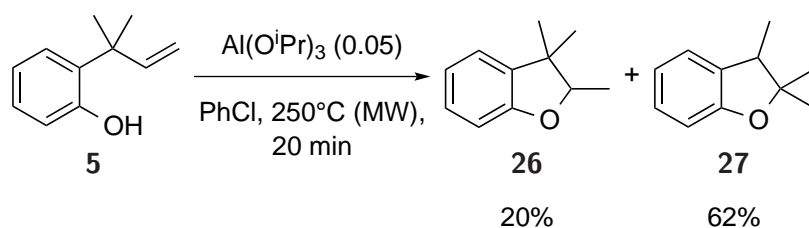
^dAusbeute bestimmt durch *q*NMR, interner Std. Tetradecan

^eAusbeute konnte nicht exakt bestimmt werden, sie beträgt maximal den angegeben Wert

reinem Produkt Peaks für Verunreinigungen in der HPLC fanden, die eine eindeutige Zuordnung von Peaks zu den Produkt-Enantiomeren nicht möglich machten. Naheliegender wäre, dass in den Reaktionen in geringen Mengen auch der isomere Sechsring gebildet wurde, welcher eine sehr ähnliche Polarität besitzen und daher nicht per Säulenchromatographie abtrennbar sein sollte.

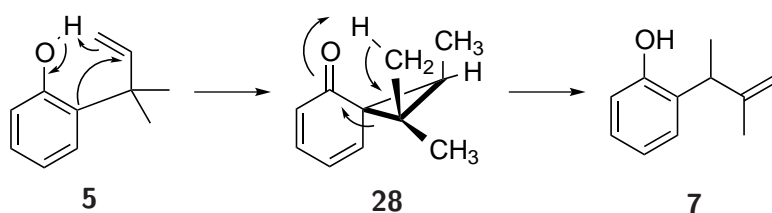
Für das 4-Brom-2-allylphenol und die in früheren Untersuchungen getesteten Substrate konnte durch Optimierung der Reaktionsbedingungen und durch Einsatz des neuen *tert*-butylierten Liganden **2** in späteren Studien Ausbeute und Enantiomerenüberschuss verbessert werden.^[64] Dies sollte auch mit den hier betrachteten Substraten möglich sein, insbesondere erscheint es wahrscheinlich dass sich die Ausbeuten durch Erhöhung der Reaktionszeit von 20 min auf 50 min verbessern lassen.

Auch das *gem*-Dimethylallylphenol (**5**) wurde den etablierten Bedingungen der Hydroalkoxylierung ausgesetzt. Es zeigte sich, dass die von SCHMID *et al.* beschriebenen Umlagerungen (s.o.) auch in Gegenwart des Aluminiumkatalysators stattfinden.^[95] So wurden in der Reaktion neben einer geringen Menge des erwarteten Cumarans **26** hauptsächlich das isomere **27** erhalten (Schema 16).



Schema 16 – Aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung von *gem*-Dimethylallylphenol

Die sterische Spannung von Phenol **5** scheint groß genug, dass auch hier die Umlagerung zum isomeren Phenol **7** und dessen Cyclisierung schneller verlaufen, als die direkte Hydroalkoxylierung von **5** zu **26**.

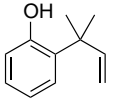
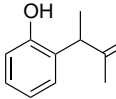
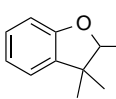
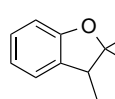


Schema 17 – *Homo*-[1,5]-Umlagerung von *gem*-Dimethylallylphenol nach SCHMID^[95]

Der in der Literatur postulierte Mechanismus ist in Schema 17 gezeigt: *gem*-Dimethylallylphenol lagert zuerst zum Cyclopropyldienon **28** um, das zu Phenol **7** weiterreagiert.^[95]

Um den Reaktionsverlauf näher zu untersuchen, wurde derselbe Reaktionsansatz bei niedrigeren Temperaturen mehrmals im Mikrowellenreaktor erhitzt und nach jedem Erhitzen erneut per NMR analysiert, da eine kontinuierliche Verfolgung der Reaktion im Mikrowellenreaktor nicht ohne weiteres möglich ist (Tabelle 2). Im Unterschied zu einer direkten Verfolgung bedeutet dies vor allem, dass zusätzlich zu den angegebenen Reaktionszeiten und -temperaturen noch die Aufheiz- und Abkühlphasen dazukommen. Hier

Tabelle 2. – Verfolgung der Hydroalkoxylierung von *gem*-Dimethylallylphenol

| Nr. | Bedingungen ^a |  |  |  |  |
|-----|---------------------------|---|--|---|---|
| 1 | 190 °C 20 min | 73% | 9 % | 2% | <1% |
| 2 | weitere 20 min bei 220 °C | 31% | 44% | 4% | 5% |
| 3 | weitere 20 min bei 220 °C | 13% | 54% | 5% | 10% |
| 4 | weitere 20 min bei 250 °C | <1% | 37% | 5% | 40% |

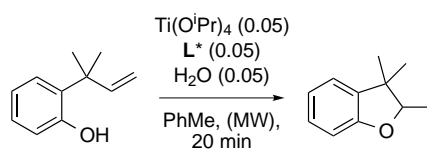
^aAl(O^{*i*}Pr)₃ (0.05), PhCl; Ausbeuten bestimmt per ^qNMR, interner Standard Tetradecan

wurde klar, dass die Umlagerung von **5** zu **7** deutlich schneller als die Cyclisierung verläuft. Bei 190 °C (Eintrag 1) fand zunächst noch kaum eine Reaktion statt, beim weiteren Erhitzen auf 220 °C (Einträge 2 und 3) wurden bereits 44% bzw. 54% des umgelagerten Phenols erhalten, während der Anteil des *gem*-Dimethylallylphenol auf 13% abnahm, ohne dass ein signifikanter Anteil eines der beiden Phenole cyclisiert hätte (4% und 5% bzw. 5% und 10%). Erst beim erneuten Erhitzen auf 250 °C (Eintrag 4) begann das isomere Phenol, zu dem das Edukt dann fast vollständig umgelagert war, in größeren Maß (40%) zum Cumarin zu reagieren.

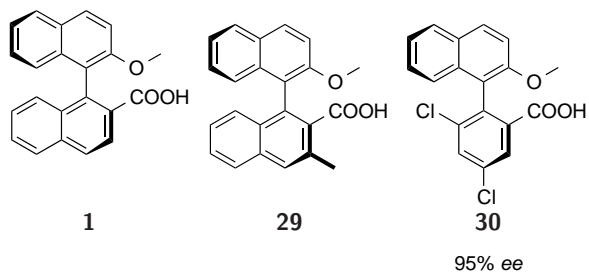
Unter Titankatalyse (Tabelle 3) trat hingegen die Umlagerung – wenn überhaupt – nur als Nebenreaktion in Spuren auf. Unter den Standard-Reaktionsbedingungen (Eintrag 1) wurden dann auch, wie von diesem Substrat aufgrund des *gem*-Dialkyleffekts erhofft, eine gute Ausbeute (88%) und Enantiomerenüberschuss (66%) erzielt. Letzterer konnte durch Absenken der Reaktionstemperatur auf 220 °C auf 71% erhöht werden (Eintrag 2). Ein weiteres Absenken auf 190 °C führte nur zu unvollständigem Umsatz (48% Ausbeute bei 25% nicht umgesetztem Edukt) ohne den *ee* weiter zu erhöhen (Eintrag 3). Mit dem methylierten Liganden **29** sowie dem chiralen Derivatisierungsreagenz MNCB (**30**) wurden etwas niedrigere Ausbeuten (63-64%) und Enantiomerenüberschüsse (50-53%) erreicht (Einträge 4 und 5).

Das spirocyclische Cyclohexylderivat **25** scheint noch einmal einen deutlich sterisch gespannteren Übergangszustand in der Katalyse der Hydroalkoxylierung zu ergeben als das Dimethylallylphenol. Hier wurden auch unter Titankatalyse neben der Bildung des Cumarins **31** die Homo-[1,5]-Umlagerung zum Phenol **32** und dessen Reaktion zum isomeren Cumarin **33** beobachtet (Tabelle 4). Alle drei Produkte konnten isoliert und

Tabelle 3. – Titankatalysierte Hydroalkoxylierung von *gem*-Dimethylallylphenol



| Nr. ^a | T [°C] | Ligand | Ausbeute [%] | ee [%] | Edukt [%] |
|------------------|--------|-----------|-----------------------|--------|-----------|
| 1 | 240 | 1 | 56 (88 ^b) | 66 | |
| 2 | 220 | 1 | 76 | 71 | |
| 3 | 190 | 1 | 43 (48 ^b) | 71 | 25 |
| 4 | 240 | 29 | 64 | 50 | |
| 5 | 240 | 30 | 63 | 53 | |



^aIsolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie; ee bestimmt durch chirale HPLC;
L* = (*S*)-MeOBinaCox

^bDurch *q*NMR (interner Std. Tetradecan) bestimmte Ausbeute

charakterisiert werden. Aufgrund der Nebenreaktion wurden etwas geringere Ausbeuten von 38-55% erreicht, allerdings bei konstanten Enantiomerenüberschüssen von 60-65%.

Die Ergebnisse scheinen nicht ganz dem Trend der anderen Substrate zu entsprechen.

Tabelle 4. – Titankatalysierte Hydroalkoxylierung von *spiro*-Cyclohexylallylphenol

| Nr. ^a | T [°C] | t [min] | 31 [%] | 32 [%] | 33 [%] |
|------------------|--------|---------|---------------------|--------|--------|
| 1 | 240 | 50 | 38 (65% <i>ee</i>) | - | 26 |
| 2 | 220 | 20 | 55 (64% <i>ee</i>) | 15 | 7 |
| 3 ^b | 240 | 20 | 55 (60% <i>ee</i>) | 3 | 29 |
| 4 ^b | 240 | 50 | 48 (61% <i>ee</i>) | 15 | 7 |
| 5 | 240 | 20 | | 59 | |

^aAusbeuten bestimmt durch *q*NMR, interner Standard Tetradecan; *ee* bestimmt durch chirale HPLC; **L*** = (*S*)-MeOBinaCox

^b1.4 mmol Substrat anstelle 1.5 mmol, bei unveränderter Menge Katalysator

So wurden bei 240 °C und 50 min Reaktionszeit (Eintrag 1) 38% Produkt mit 65% *ee* sowie 26% isomeres Produkt erhalten, bei 220 °C (Eintrag 2) eine höhere Ausbeute von 55% mit annähernd gleichem *ee* (64%). Bei Wiederholung der Reaktion mit leicht erhöhter Katalysatorbeladung wurden hingegen bei 20 min Reaktionszeit (Eintrag 3) 55% Produkt mit 60% *ee* und bei 50 min 48% mit 61% *ee* mit unterschiedlichen Mengen Umlagerungsprodukte erhalten. In einer weiteren, eigentlich unter den etablierten Bedingungen durchgeführten, Reaktion wurden 59% des umgelagerten Phenols gefunden (Eintrag 5), was zumindest dessen Isolierung und Charakterisierung ermöglichte. Die Reaktion des Cyclohexyl-Allylphenols ist also aus nicht bekannten Gründen schwieriger zu reproduzieren. Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse lagen bei den erfolgreichen Versuchen aber jeweils zumindest in der gleichen Größenordnung.

Zu erwähnen ist noch, dass das isomere Cumarin **33** in allen Fällen sowie das isomere Phenol **32** als Racemate erhalten wurden. Da die Umlagerung ohne Beteiligung des chiralen Katalysators ablaufen sollte, entspricht dies den Erwartungen.

Bei der titankatalysierten Hydroalkoxylierung des Cyclopentyl-Spirosubstrates wurde die Umlagerung nur in geringen Mengen beobachtet (Tabelle 5), der Fünfring scheint also sterisch deutlich günstiger zu sein. Bei 240 °C/50 min (Eintrag 1) wurde eine gute Ausbeute von 74% des Cumarins **34** mit 65% *ee* erhalten sowie 5% des entsprechenden isomeren Cumarins. Bei Durchführung der Reaktion bei 220 °C/20 min konnten Ausbeute (84%) und *ee* (68%) noch einmal leicht erhöht werden (Eintrag 2). Das Umlagerungsprodukt wurde hier nur in Spuren gefunden. In beiden Reaktionen wurde das

Tabelle 5. – Titankatalysierte Hydroalkoxylierung von *spiro*-Cyclopentylallylphenol

| Nr. ^a | T [°C] | t [min] | 34 [%] | 35 [%] |
|------------------|--------|---------|---------------------|--------|
| 1 | 240 | 50 | 74 (65% <i>ee</i>) | 5 |
| 2 | 220 | 20 | 84 (68% <i>ee</i>) | Spuren |

^aAusbeuten bestimmt durch *q*NMR, interner Standard Tetracdecan; *ee* bestimmt durch chirale HPLC; **L*** = (*S*)-MeOBinaCox

bisher nicht in der Literatur bekannte isomere Cumaran **35** nicht isoliert, die Peaks im NMR-Spektrum der Reaktionsmischung passen aber, insbesondere in Analogie zum Cyclohexyl- sowie Dimethyl-Derivat, zu der Verbindung, sodass mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei der hier gezeigten Struktur tatsächlich um das Nebenprodukt handelt. Ein **32** analoges isomeres Allylphenol konnte hier nicht gefunden werden.

1.2. Synthese und Cycloisomerisierung von 2-Vinylbenzylalkoholen

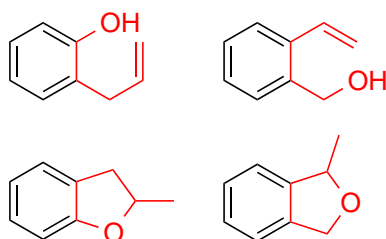
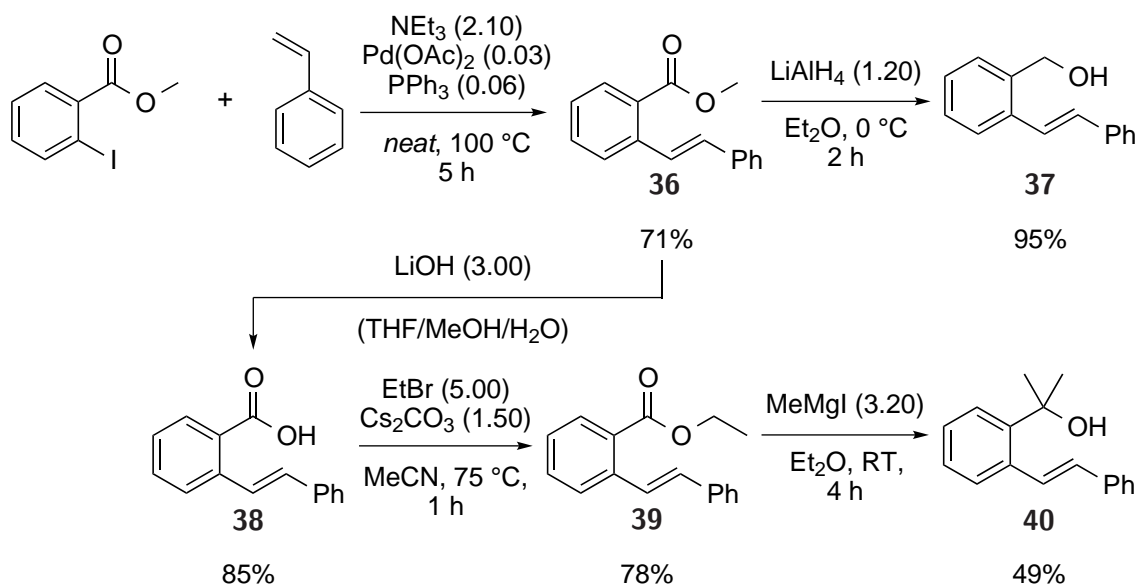


Abbildung 4. – Vergleich von 2-Allylphenolen und 2-Vinylbenzylalkoholen sowie der Hydroalkoxylierungsprodukte

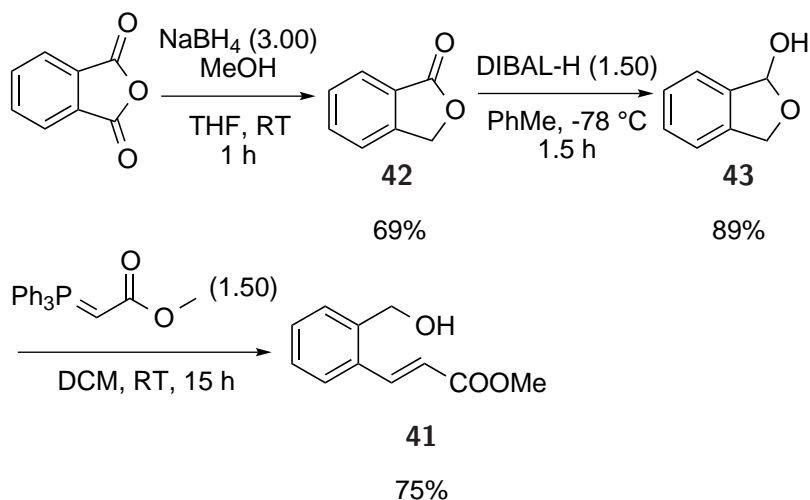
Um die Übertragbarkeit der Hydroalkoxylierung auf andere Substrate als Allylphenole zu untersuchen wurden als zweite Klasse möglicher neuer Substrate 2-Vinylbenzylalkohole ins Auge gefasst. Diese waren auch deshalb interessant, da sie zu Allylphenolen durch dass sozusagen um eine Position verschobene reaktive System sowohl hohe strukturelle Ähnlichkeiten (OH-Gruppe in 5-Position zu einer Doppelbindung, mögliche 5-*exo*-trig Cyclisierung zu einem Dihydro(iso)benzofuran) als auch interessante Unterschiede (vinylische statt allylische Doppelbindung, Alkyl- statt Arylalkohol) in den funktionellen Gruppen aufweisen (Abbildung 4).

In einer ersten Syntheseroute (Schema 18) wurde Methyliodbenzoat mit Styrol in einer Heck-Reaktion umgesetzt und das resultierende Styrylmethylbenzoat **36** mit Lithiumaluminiumhydrid zum 2-Styrylbenzylalkohol (**37**) reduziert.^[99,100]



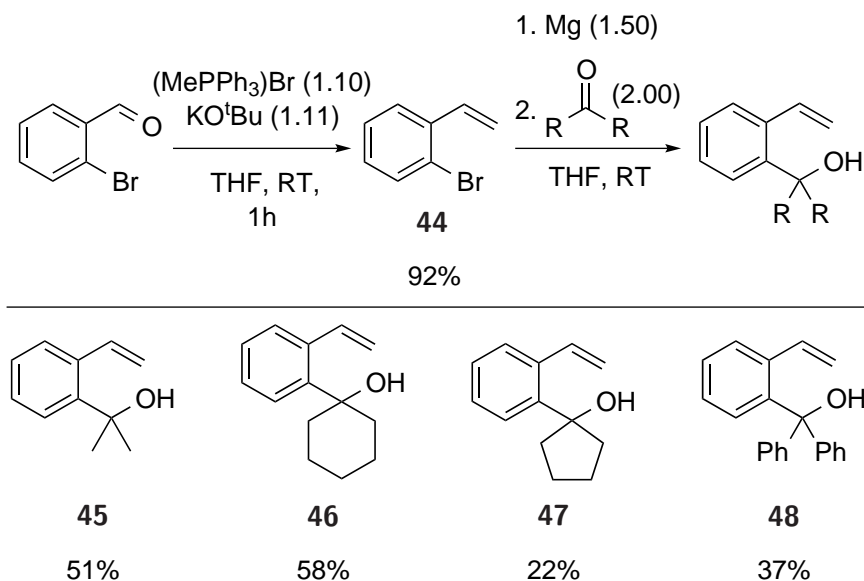
Schema 18 – Synthese von 2-Styrylbenzylalkoholen

Parallel dazu wurde der Ester **36** mit LiOH zur 2-Styrylbenzoesäure (**38**) verseift, welche ebenfalls in einer cyclisierenden Hydroacyloxylierung getestet wurde. Der 2-Styryl- α, α -dimethylbenzylalkohol (**40**) wurde nach erneuter Veresterung (da **36** nicht mehr vorrätig war) durch Reaktion mit einem Grignard-Reagens erhalten. Das aktivierte Zimtsäurederivat **41** konnte in einer Sequenz ausgehend von Phthalsäureanhydrid via Borhydrid-Reduktion zum Phthalid (**42**), Reduktion mit DIBAL-H zu Lactol **43** und abschließender Wittig-Reaktion synthetisiert werden (Schema 19).



Schema 19 – Synthese des aktivierten 2-Vinylbenzylalkohols **41**

Eine Reihe geminal disubstituierter 2-Vinylbenzylalkoholen konnte durch Addition des Grignard-Reagens aus 2-Bromstyrol an entsprechend substituierte Ketone erhalten werden (Schema 20). 2-Bromstyrol wurde zuvor durch *Wittig*-Reaktion aus 2-Brombenzaldehyd dargestellt.

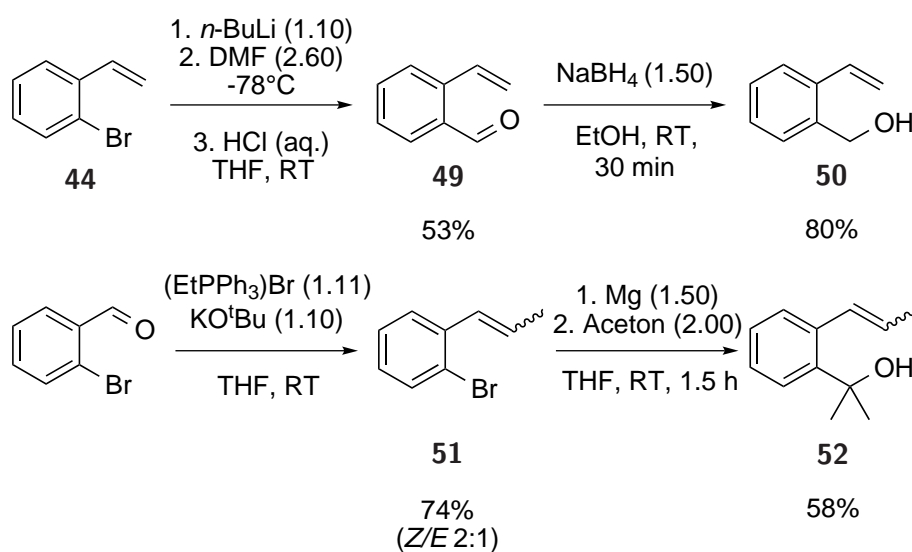


Schema 20 – Synthese von geminal disubstituierten 2-Vinylbenzylalkoholen

Neben den dimethylierten (**45**) und spirocyclischen Analoga (**46** und **47**) der entsprechenden Allylphenole konnte durch Addition des Bromstyrol-Grignards an Benzophenon

auch der α,α -Diphenylbenzylalkohol **48** synthetisiert werden.

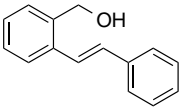
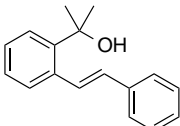
Durch Formylierung von 2-Bromstyrol mit BuLi/DMF zu Aldehyd **49** und folgende Borhydrid-Reduktion waren dazu noch der unsubstituierte 2-Vinylbenzylalkohol (**50**) sowie durch Umsetzung von 2-Brombenzaldehyd mit einem Ethyl-Wittigreagenz und anschließender Addition des aus Propenylbrombenzol (**51**) gebildeten Grignards an Aceton der Propenyldimethylbenzylalkohol **52** zugänglich (Schema 21). Obwohl Ethyltriphenylphosphoniumbromid ein labiles Ylid ergeben sollte, wurde das Produkt der *Wittig*-Reaktion als Gemisch aus (*Z*)- und (*E*)-Isomer im Verhältnis ca. 2:1 erhalten und als Isomerengemisch weiter umgesetzt und in der Katalyse verwendet.



Schema 21 – Synthese weiterer 2-Vinylbenzylalkohole

Zunächst wurden die 2-Styryl-Substrate in der Hydroalkoxylierung untersucht (Tabelle 6). Getestet wurden neben den etablierten Bedingungen (Eintrag 1), auch eine erhöhte Katalysatorbeladung (Eintrag 2-5), die Verwendung des deutlich reaktiveren Trimethylaluminiums anstelle des Aluminiumisopropoxids als Katalysator (Eintrag 3), sowie die Kombination des Isopropoxids mit einer sterisch sehr gehindertern Carbonsäure als Ligand (Eintrag 4), und die Titankatalyse (Eintrag 5). Unter keinen Bedingungen konnte eine Cyclisierung beobachtet werden. Auch beim α,α -dimethylierten Substrat (Eintrag 6) konnte nicht von einem möglich *gem*-Dialkyl-Effekt profitiert werden und es wurde keine Reaktion beobachtet.

Tabelle 6. – Versuche zur Hydroalkoxylierung von 2-Styrylbenzylalkoholen

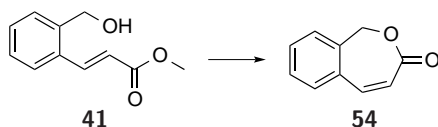
| Substrat | Nr. | Bedingungen ^a |
|---|-----|---|
|  | 1 | Al |
| | 2 | Al mit 20% Katalysator |
| | 3 | Al , AlMe ₃ (20%) als Katalysator |
| | 4 | Al , AlMe ₃ + 53 ^b (je 20%) als Katalysator |
| | 5 | Ti mit 20% Katalysator |
|  | 6 | Al |

^a**Al**: 5% Al(O^{*i*}Pr)₃, PhCl, MW 250 °C, 20 min; **Ti**: 5% Ti(O^{*i*}Pr)₄, 5% (*S*)-MeOBinaCox, 5% H₂O, PhMe, MW 240 °C, 20 min

^b**53**: 2,6-Dimesityl-4-methyl-benzoesäure

Das Zimtsäurederivat **41** fällt zwar nicht in die Gruppe der nicht-aktivierten Alkene, wurde aber als Vergleich ebenfalls in der Katalyse untersucht (Tabelle 7). Interessanterweise fand keine Addition an die (aktivierte) Doppelbindung statt, sondern eine Cyclisierung zum bis dato nicht beschriebenen Siebenring-Lacton **54**.¹

Tabelle 7. – Cyclisierung des aktivierten Substrates zum Lacton



| Nr. | Bedingungen | Ausbeute |
|-----|--|-------------------|
| 1 | 20% Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ , PhCl, MW 280 °C, 20 min | 61% ^a |
| 2 | 20% AlMe ₃ , Toluol, MW 250 °C, 20 min | 60% ^b |
| 3 | 20% Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ , 20% (<i>S</i>)-MeOBinaCox, 20% H ₂ O, Toluol, MW 240 °C, 20 min | Komplexe Mischung |

^aIsolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie

^bAusbeute bestimmt durch ^qNMR, interner Standard Tetradecan

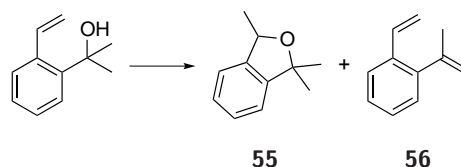
Mit 20% Al(O^{*i*}Pr)₃ als Katalysator und 280 °C Reaktionstemperatur konnten 61% des Lactons isoliert und charakterisiert werden (Eintrag 1). Auch mit 20% Trimethylaluminium bei 250 °C wurde die Bildung des Lactons in 60% Ausbeute beobachtet (Eintrag

¹Nach Abschluss der Arbeiten veröffentlichten SATYANARAYANA *et al.* einen Artikel zur Synthese von 2-Benzoxepin-3(1*H*)-onen, darunter auch der hier erhaltenen Verbindung.^[101]

2). Unter den asymmetrischen Bedingungen (Eintrag 3) fand hingegen keine erkennbare Cyclisierung statt.

Der einzige 2-Vinylbenzylalkohol, der zum Isocumaran cyclisiert werden konnte, war der geminal dimethylierte Alkohol **45** (Tabelle 8).

Tabelle 8. – Hydroalkoxylierung von 2-(2-Vinylphenyl)propan-2-ol



| Nr. ^a | Bedingungen | 55 [%] | ee [%] | 56 [%] |
|------------------|---|---------|--------|--------|
| 1 | 5% Al(O ⁱ Pr) ₃ , PhCl, MW 250 °C, 20 min | 15-20 | - | 65 |
| 2 | 5% Ti(O ⁱ Pr) ₄ , 5% MeOBinaCox, 5% H ₂ O, Toluol, MW 240 °C, 20 min | 51 (44) | n.d. | 29 |
| 3 | 5% Ti(O ⁱ Pr) ₄ , 5% MeOBinaCox, 5% H ₂ O, Toluol, MW 200 °C, 20 min | 63 (53) | n.d. | 30 |
| 4 | 5% Ti(O ⁱ Pr) ₄ , 5% MeOBinaCox, 5% H ₂ O, Toluol, MW 240 °C, 30 min | 20 | 46 | 51 |

^aAusbeuten per *q*NMR bestimmt, interner Standard Tetradecan; isolierte Ausbeuten in Klammern

Als weitere Reaktion trat hier die Eliminierung zum Propenylvinylbenzol **56** in zum Teil erheblichen Maße auf. Dieses ließ sich aber zumindest säulenchromatographisch vom gewünschten Produkt abtrennen. Unter den Standard-Aluminiumbedingungen (Eintrag 1) wurde sogar hauptsächlich (65%) Eliminierungsprodukt und nur etwas (<20%) Isocumaran erhalten. Mit Titankatalyse (Eintrag 2) lag das Verhältnis auf Seiten des Hydroalkoxylierungsprodukts (51%), bei 29% Eliminierung, was durch Absenken der Temperatur auf 200 °C (Eintrag 3) noch etwas erhöht werden konnte (63%/30%). In beiden Reaktionen konnten die Enantiomere des Produktes nicht mehr per HPLC auf den vorhandenen chiralen stationären Phasen aufgetrennt werden. Die Reaktion wurde eigens nochmals wiederholt um eine Probe der Produkts zwecks chiraler GC-Analyse zu versenden. Hier konnte dann bei 240 °C und 30 min Reaktionszeit der Enantiomerenüberschuss zu 46% bestimmt werden (Eintrag 4).² Auffällig ist, dass im Vergleich zum Experiment mit 20 min Reaktionszeit überwiegend Eliminierungsprodukt **56** und deutlich weniger Isocumaran **55** erhalten wurden. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Cycloaddition im Gegensatz zur Eliminierung reversibel ist.

Mit allen weiteren zuvor synthetisierten 2-Vinylbenzylalkoholen konnte weder unter Aluminium- noch unter Titankatalyse die cycloisomerisierende Hydroalkoxylierung rea-

²Mit Dank an Joel Egloff, AK Togni, ETH Zürich, für die GC-Analyse.

lisiert werden (Tabelle 9). In den Reaktionen des unsubstituierten Vinylbenzylalko-

Tabelle 9. – Versuche zur Cyclisierung der weiteren 2-Vinylbenzylalkohole

| Nr. | Substrat | Bedingungen ^a | Nr. | Substrat | Bedingungen ^a |
|-----|----------|--|-----|----------|--|
| 1 | | Al: 62% Edukt Ti: 63% Edukt | 4 | | Ti (50 min): Komplexe Mi- schung, 8% Edukt |
| 2 | | Ti: 81% Edukt Ti (50 min): 58% Edukt | 5 | | Ti (50 min): Vollst. Umsatz, 85% 57 |
| 3 | | Ti (50 min): 51% Edukt | | | 57 |

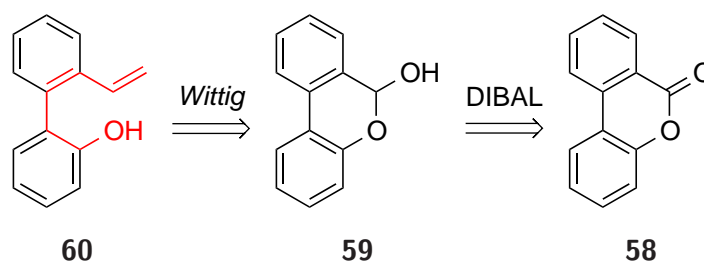
^a**Al:** 5% Al(OⁱPr)₃, PhCl, MW 250 °C, 20 min; **Ti:** 5% Ti(OⁱPr)₄, 5% (*S*)-MeOBinaCox, 5% H₂O, Toluol, MW 240 °C, 20 min; Ausbeuten bestimmt durch qNMR, interner Standard Tetradecan

hols konnte nur Edukt wiedergefunden werden (Eintrag 1). Dies spricht dafür, dass die Reaktion der geminal-dimethylierten Verbindung in der Tat vom *gem*-Dialkyl-Effekt profitierte und dieser eine Hydroalkoxylierung erst ermöglichte. Die spirocyclischen Verbindungen (Einträge 2 und 3) sowie das α,α -Diphenylsubstrat (Eintrag 4) cyclisierten auch bei einer längeren Reaktionszeit von 50 min nicht, was im sterischen Anspruch der Cycloalkyl- bzw. Phenylreste im Übergangszustand der Metallkatalyse begründet liegen könnte. Der postulierte Mechanismus der Reaktion beinhaltet einen Ligandenaustausch je einer Hydroxygruppe von zwei Substratmolekülen am Metallisopropanolat. Da hier im Gegensatz zu den spirocyclischen 2-Allylphenolen die Reste in direkter Nachbarschaft zum Alkohol liegen, müssten also zwei große Gruppen nahe an ein gemeinsames Zentrum gebracht werden, um die Reaktion ablaufen zu lassen. Auch kann eine Eliminierung als Nebenreaktion nicht ausgeschlossen werden. Ebenso reichte das Einführen eines Methylsubstituenten an der vinylischen Doppelbindung bereits aus um die Hydroalkoxylierung zu verhindern (Eintrag 5). Die Verbindung eliminierte vollständig zu **57**. Die Neigung der substituierten 2-Vinylbenzylalkohole unter den Reaktionsbedingungen zu eliminieren erscheint nicht weiter verwunderlich. So ist zum einen das Produkt durch Konjugation stabilisiert und sterisch deutlich weniger gespannt, zum andern sollten die Lewis-sauren Aluminium- bzw. Titanalkoholate durch Aktivierung der Alkohole, beispielweise ebenfalls durch Ligandenaustausch, auch diese Reaktion katalysieren können.

Insgesamt konnte also die Aluminium- und Titankatalysierte Hydroalkoxylierung zumindest prinzipiell an einem Beispiel auf eine weitere Substratklasse angewandt werden, erwies sich aber als empfindlich gegenüber Substitution an direkt in der Reaktion beteiligten funktionellen Gruppen (Phenol, Alken). Aussichtsreich wäre noch den Einfluss von Substituenten am aromatischen Ring beim erfolgreich cyclisierten Substrat zu untersuchen. Auch könnten kürzere Alkylreste, beispielweise *gem*-Diethyl, die sterisch eine Mittelstellung zwischen der geminal-dimethylierten und den spirocyclischen Verbindungen einnehmen, betrachtet werden.

1.3. Synthese von und Versuche zur Cycloisomerisierung weiterer Substrate

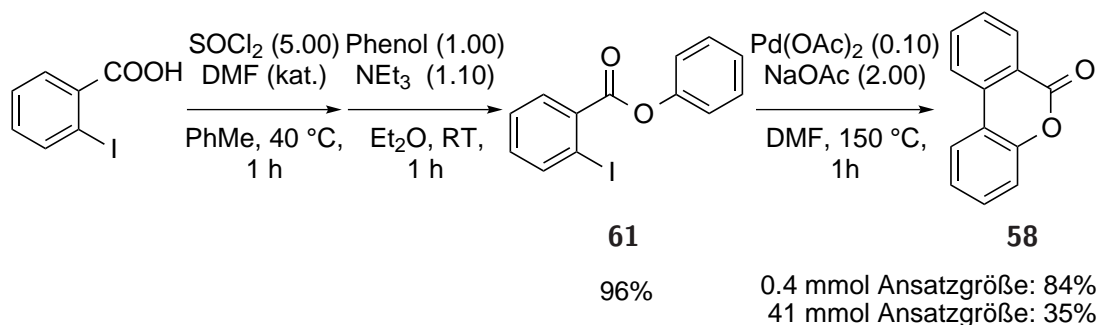
Als weitere Grundstruktur für eine neue Klasse an Substraten wurde das 1-Vinyl-1'-hydroxy-2,2'-biarylsystem ins Auge gefasst. In diesem befinden sich Alken- und Alkoholfunktionalität an verschiedenen substituierten aromatischen Resten, die trotzdem in einer intramolekularen Reaktion (dann in 1,6- anstelle von 1,5-Abstand) cyclisieren können. Die Grundstruktur sowie eine erste retrosynthetische Analyse sind in Schema 22 abgebildet.



Schema 22 – Retrosynthese des Biarylsubstrates **60**

Geplant war das Biaryl **60** durch eine *Wittig*-Reaktion des Lactols **59** und dieses durch DIBAL-Reduktion des Lactons **58** zu synthetisieren.

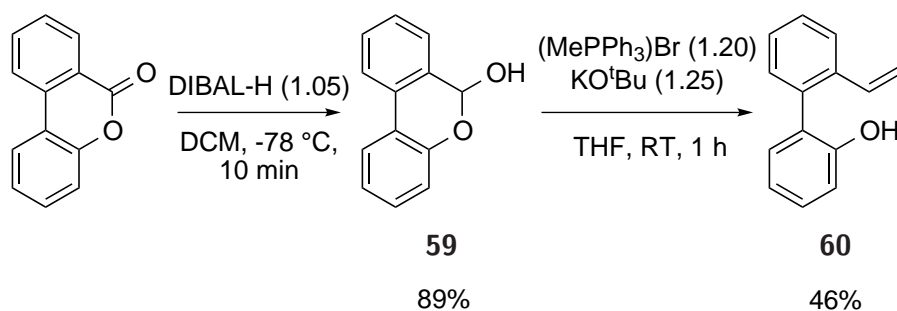
Für die Synthese solcher Biaryllactone war 2000 von *Abe et al.* eine Palladium-katalysierte intramolekulare CH-Arylierung von *ortho*-Iodbenzoesäurearylestern beschrieben worden, die auch hier angewandt werden sollte (Schema 23).^[102]



Schema 23 – Erste Synthese des Lactons 58

o-Iodbenzoesäurephenylester war leicht durch Aktivierung von *o*-Iodbenzoesäure und Kupplung mit Phenol in 96% Ausbeute zugänglich. Auch die Pd-katalysierte Cyclisierung konnte nachvollzogen werden und ergab in kleinem Maßstab gute 84% Ausbeute. Die Reaktion erwies sich allerdings als schwierig zu skalieren. Insbesondere die Aufreinigung des Produktes gestaltete sich in größerem Maßstab schwierig und es wurden nur moderate 35% Ausbeute erhalten.

Trotzdem konnte mit dem so gewonnen Material die weitere Syntheseroute verfolgt werden (Schema 24).

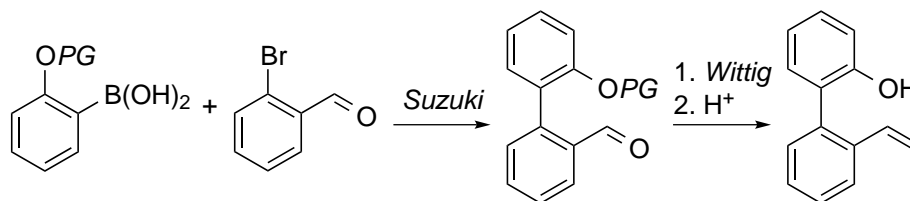


Schema 24 – Synthese des Substrats ausgehend von Lacton 58

Reduktion des Lactons mit DIBAL-H ergab wie zuvor auch Lactol **59** in guter Ausbeute. Dieses erwies sich als sehr säureempfindlich. Bereits die Acidität von Chloroform reichte, dass eine NMR-Probe über Nacht vollständig zu einem vermuteten Dimerisierungsprodukt (Dilactylether) weiterreagierte. Auch das Aufarbeiten der Reaktionsmischungen mit wässriger Säure reichte teilweise aus, das Lactol weiterreagieren zu lassen, sodass eine basische Aufarbeitung bevorzugt wurde. Durch *Wittig*-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid konnte wie geplant Verbindung **60** hergestellt werden, allerdings nur in moderater Ausbeute (bis zu 46%).

Um die Probleme der Arylierungsreaktion zum Lacton zu umgehen, wurde als alternative Route eine Suzuki-Kupplung versucht. Geplant war, eine geschützte Phenol-Boronsäure

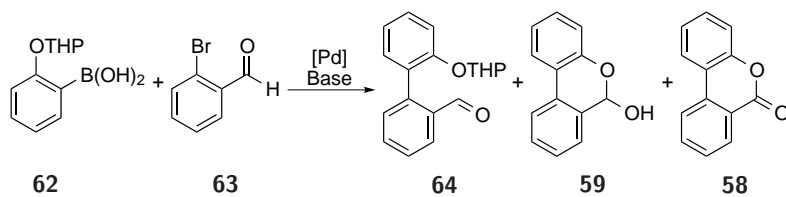
mit 2-Brombenzaldehyd umzusetzen. Das Kupplungsprodukt wäre ein geschützter 2'-Hydroxy-Aldehyd, der in einer *Wittig*-Reaktion, bei deren saurer Aufarbeitung auch gleich die Schutzgruppe abgespalten würde, zum gewünschten Produkt umgesetzt werden sollte (Schema 25).



Schema 25 – Geplante Synthese des Biarylvinylphenols via *Suzuki*-Kupplung

Als Schutzgruppe wurde Tetrahydropyranyl (THP) gewählt, die leicht unter sauren Bedingungen anzubringen und wieder zu entfernen ist und kompatibel zu einer im basischen durchgeführten *Suzuki*-Kupplung sein sollte. Die entsprechende Boronsäure wurde nach THP-Schützung von Phenol durch *ortho*-Lithiierung mit *n*-BuLi und Abfangen mit Triisopropylborat erhalten.

Beim Screening für die Kupplung stellte sich schnell heraus, dass die THP-Gruppe auch unter den basischen Bedingungen bereits in der Reaktion zum größten Teil abgespalten wurde. Auch kam es trotz Luftausschluss zur Oxidation des Lactols zum Lacton (Tabelle 10).

Tabelle 10. – Screening zur Suzuki-Kupplung der THP-Phenylboronsäure mit 2-Brombenzaldehyd

| Nr. ^a | Kat. Base | Lsm. | Äq. 62 | T [°C] | t [h] | 64 [%] | 59 [%] | 58 [%] |
|------------------|--|-------------------------------|--------|-----------|------------------|--------------------------------|-----------------|-----------|
| 1 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.03) Na ₂ CO ₃ (2.00) | DME/H ₂ O/ EtOH | 1.25 | 100 | 18 | 3 | 30 | 31 |
| 2 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.06) Na ₂ CO ₃ (aq.; 7.7) | Toluol/EtOH | 1.06 | 100 | 4 ^b | 4 | - | 14 |
| 3 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.10) Na ₂ CO ₃ (3.50) | THF/H ₂ O | 3.00 | 50 | 18 | - | 52 | 40 |
| 4 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.10) Na ₂ CO ₃ (3.50) NEt ₃ (1.00) | THF/H ₂ O | 3.00 | 50 | 2.5 | - | 90 ^c | 3 |
| 5 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.10) K ₃ PO ₄ (3.00) | DMF | 2.00 | 60 | 18 | 28 | - | 50 |
| 6 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.10) K ₃ PO ₄ (3.00) NEt ₃ (1.00) | DMF | 2.00 | 60 | 19 | 17 | 47 | - |
| 7 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.10) K ₃ PO ₄ (3.00) NEt ₃ (1.00) | DMF | 2.00 | 60 | 1.5 ^b | 8 | 60 | 17 |
| 8 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.10) K ₃ PO ₄ (3.00) NEt ₃ (1.00) | DMF | 2.00 | 55 | 17 | 12 | 67 | 13 |
| 9 | Pd(dba) ₂ (0.05) PCy ₃ (0.05) KF (3.30) | THF | 1.10 | 50 | 22 | 63:64:58 1.00:0.30:0.43 | | |
| 10 | Pd(OAc) ₂ (0.05) PCy ₃ (0.05) KF (3.30) | THF | 1.10 | 50 | 22 | 63:64:58 1.00:0.60:0.88 | | |

^aAusbeuten bestimmt durch ^qNMR, interner Standard Tetradecan^b+ 2 d RT^cBei 55 °C/17 h: Ausschließlich **59** (90%)

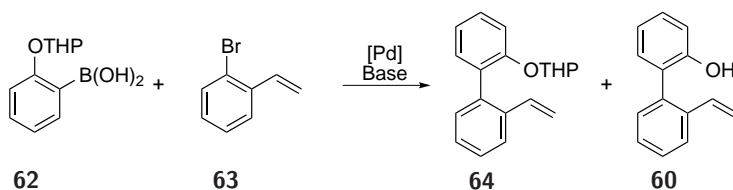
Mit Pd(PPh₃)₄ und Natriumcarbonat in DME-Wasser-Ethanol konnten in einem ersten Ansatz bereits 64% Umsatz (30% Lactol, 31% Lacton und 3% Aldehyd) erzielt werden

(Eintrag 1), in Toluol-EtOH ergab sich hingegen fast kein Produkt (Eintrag 2). Sehr guter Umsatz wurde mit Pd(II)/Natriumcarbonat in THF/Wasser erreicht (Eintrag 3), allerdings entstand ein Gemisch von 52% Lactol und 40% Lacton. Durch Zugabe eines Äquivalents Triethylamin konnte interessanterweise die Oxidationsreaktion unterbunden (Eintrag 4) und das Lactol in 90% Ausbeute erhalten werden. Die genauen Gründe für diesen Effekt sind bisher nicht bekannt. Die Oxidation – trotz Luftabschluss und ohne externes Oxidationsmittel – war auch von SINGHA *et al.* in der Kupplung von 2-Hydroxyphenylboronsäure mit 2-Brombenzaldehyd beobachtet worden, wobei die Autoren die Reaktion dahingehend optimierten, dass selektiv das Lacton erhalten wurde.^[103] Obwohl die Reaktion laut ihren Angaben unter Stickstoffatmosphäre und in entgastem Lösungsmittel durchgeführt wurde, schlagen SINGHA *et al.* eine Pd-katalysierte, aerobe Oxidation als Mechanismus vor.^[103,104] Dies scheint auf den ersten Blick eher fragwürdig und erklärt nicht, warum Triethylamin die Oxidationsreaktion unterbinden sollte. Im weiteren Screening lieferte auch Pd(0) mit Kaliumphosphat in DMF gute Umsätze (ca. 80%, Eintrag 5) und auch hier konnte durch Zugabe von Triethylamin die Oxidation des Lactol zum größten Teil verhindert werden (Eintrag 6). Nach leichter Variation von Reaktionstemperatur und -zeit (Einträge 7 und 8) konnte auch hier eine Gesamtausbeute von 92% (67% Lactol, 13% Lacton und 12% Aldehyd) erzielt werden. Mit einem Pd(0) oder Pd(II)-System mit Phosphinligand, Kaliumfluorid als Base und THF als Lösungsmittel wurden hingegen auch nach 22 h Reaktionszeit nur geringe Umsätze erreicht (Einträge 9 und 10).

Da bei der Synthese der Vinylbenzylalkohole parallel bereits 2-Bromstyrol hergestellt worden war, wurde versucht dieses in der Suzuki-Kupplung als Elektrophil einzusetzen. Damit würde sich als Kupplungsprodukt direkt das gewünschte Biaryl **60** bzw. dessen THP-geschützte Form **64** ergeben, unter Umgehung der Lacton- und Lactol-Schritte, womit auch die Oxidations-Nebenreaktion vermieden werden könnte. Die getesteten Bedingungen sind in Tabelle 11 aufgeführt. Insgesamt lieferte diese Reaktion keine zufriedenstellenden Ergebnisse.

Mit dem Pd(0)/Natriumcarbonat-System in DME-Wasser (Eintrag 1), wurden 25% des Vinyl-Hydroxy-Biphenyls **60** erhalten, die THP-Gruppe wurde also auch hier bereits in der Reaktion abgespalten. Bei Einsatz des Pd(II)/Natriumcarbonat-Systems in THF-H₂O wurde auch nur die Bildung des freien Phenols beobachtet, dieses konnte aber nicht quantifiziert werden (Eintrag 2). Pd(0) mit Kaliumphosphat und Triethylamin als Basen in DMF (Eintrag 3) lieferte einen etwas höheren Umsatz, hier wurden zumindest 20% des freien sowie 33% des THP-geschützten Phenols erhalten. Im Gegensatz zur Kupplung mit Brombenzaldehyd, wurde in der gleichen Reaktion bei Verkürzen des Erhitzen auf 1.5 h (Eintrag 4) kein Umsatz beobachtet und 65% Edukt wiedergefunden.

Als dritte Variante wurde eine Kupplung der ungeschützten Phenol-Boronsäure **65** mit Brombenzaldehyd versucht (Schema 26).

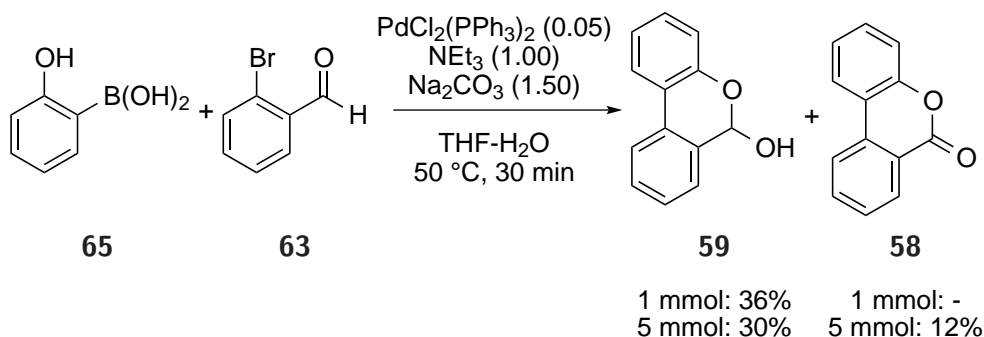
Tabelle 11. – Screening zur Suzuki-Kupplung der THP-Phenylboronsäure mit 2-Bromstyrol

| Nr. ^a | Kat. Base | Lsm. | Äq. 62 | T [°C] | t [h] | 64 [%] | 60 [%] |
|------------------|---|----------------------|---------------|-----------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.04) Na ₂ CO ₃ (2.70) | DME/H ₂ O | 1.49 | 84 | 20 | - | 25 |
| 2 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.10) Na ₂ CO ₃ (3.50) | THF/H ₂ O | 1.40 | 50 | 17 | - | X ^b |
| 3 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.10) K ₃ PO ₄ (3.00) NEt ₃ (1.00) | DMF | 2.00 | 60 | 19 | 20 | 33 |
| 4 | Pd(PPh ₃) ₄ (0.10) K ₃ PO ₄ (3.00) NEt ₃ (1.00) | DMF | 2.00 | 60 | 1.5 ^c | 65% 2-Bromstyrol | |

^aAusbeuten bestimmt durch ^qNMR, interner Standard Tetradecan

^bAusbeute nicht bestimmbar

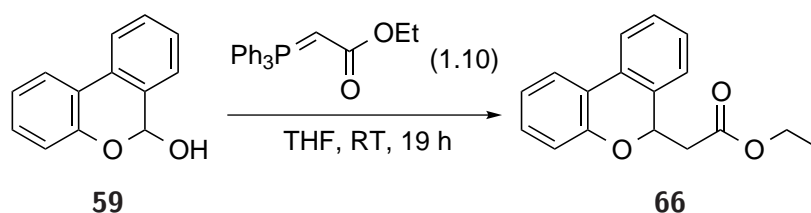
^c+ 48 h RT

**Schema 26** – Suzuki-Kupplung von Hydroxy-Phenylboronsäure mit 2-Brombenzaldehyd

Die Boronsäure **65** wurde durch Schützen von Phenol mit Ethylvinylether und Borylierung mit *n*-BuLi und Borat erhalten, wobei die Ethoxyethyl-Schutzgruppe bereits bei saurer Aufarbeitung wieder abgespalten wurde.^[105] Mit Pd(II), Triethylamin und Natriumcarbonat in THF-Wasser wurden aus **65** und **63** 36% Lactol isoliert, bei Durchführung in größerem Maßstab ergab sich ein höherer Umsatz (42%), aber es wurde nun

auch Oxidation zum Lacton beobachtet.

Von den getesteten Bedingungen schien also die Kupplung der THP-Boronsäure mit 2-Brombenzaldehyd mit $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und Natriumcarbonat in THF-Wasser die beste zu sein. Leider erwies es sich auch hier – wie bei der ursprünglich versuchten Pd-katalysierten Arylierung – als schwierig, die guten Ausbeuten des Screenings in einem größeren, präparativen Maßstab zu reproduzieren. So konnte das Lactol bei Durchführung der Reaktion im 10 mmol-Maßstab nur noch in 60-68% Ausbeute isoliert werden.



Schema 27 – Reaktion des Lactols mit Ethyltriphenylphosphoranylidenacetat

Das Lactol **59** wurde, um ein potentielles Substrat für eine asymmetrische *Oxa-Michael*-Reaktion zu erhalten, auch mit dem in Schema 27 gezeigten *Wittig*-Reagenz umgesetzt.^[106] Das entstehende Alken erwies sich aber als derart aktiviert genug, dass das Produkt bereits in der Reaktion cyclisierte und direkt Verbindung **66** isoliert wurde.

Schließlich wurde 2-Vinyl-2'-hydroxy-1,1'-biphenyl in der titankatalysierten Hydroalkoxylierung als Substrat eingesetzt (Tabelle 12).

Tabelle 12. – Asymmetrische, titankatalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Vinyl-2'-hydroxy-1,1'-biphenyl

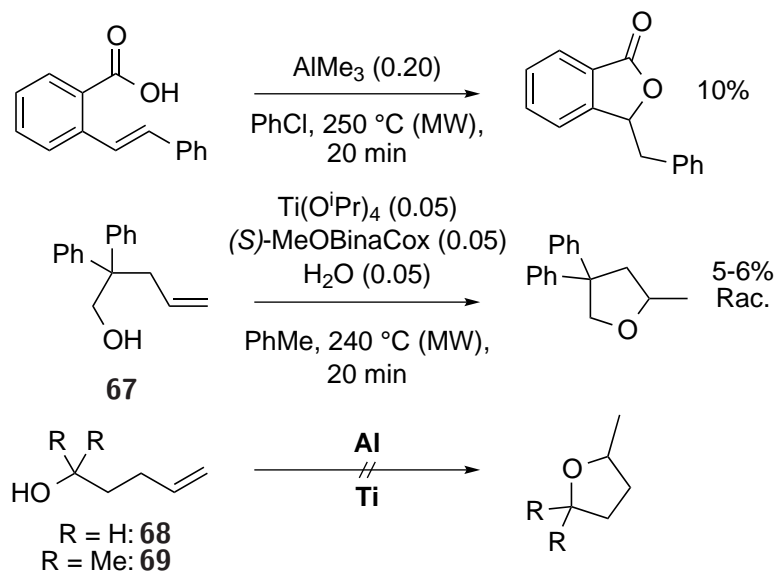
| Nr. | Bedingungen | Ausbeute [%] ^a | ee [%] | Edukt [%] |
|-----|-------------------------|---------------------------|----------|-----------|
| 1 | 1.50 mmol-Skala, 20 min | 10 | n. best. | 61 |
| 2 | 1.38 mmol-Skala, 20 min | 11 | 34 | 66 |
| 3 | 0.66 mmol-Skala, 30 min | 40-45 (42) | 17 | - |
| 4 | 0.73 mmol-Skala, 30 min | 43-45 | 24 | - |

^aAusbeuten per *q*NMR bestimmt, interner Standard Tetradecan; isolierte Ausbeute in Klammern

Die Ergebnisse der verschiedenen Reaktionen waren allerdings nicht eindeutig reproduzierbar. Wurden in ersten Versuchen (Einträge 1 und 2) nur ein geringer Umsatz von

10-11% aber mit 34% *ee* erreicht, ergaben spätere Experimente mit längerer Reaktionszeit (Einträge 3 und 4) eine deutlich höhere Ausbeute (40-45%), aber mit geringerem Enantiomerenüberschuss in der Größenordnung von 20%.

Weitere Substrate die in der Hydroalkoxylierung getestet wurden sind in Schema 28 gezeigt.

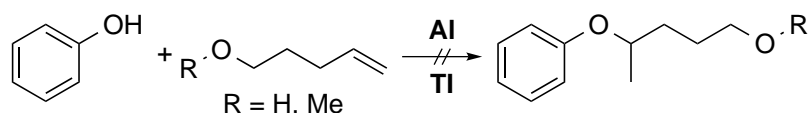


Schema 28 – Weitere Hydroalkoxylierungsreaktionen

2-Styrylbenzoesäure, die als Intermediat in der Synthese der Vinylbenzylalkohole erhalten wurde, reagierte unter den Standard-Aluminium- und Titan-Bedingungen nicht; lediglich die Bildung geringer Mengen des Isopropylester konnte beobachtet werden. Mit 20% Trimethylaluminium als Katalysator konnte eine kleine Menge des Cyclisierungsprodukts gefunden werden. Auch drei verschiedene 4-Penten-1-ole (**67**, **68** und **69**) wurden als Substrate eingesetzt. Während das Diphenylpentenol **67** unter Titan-Katalyse noch in geringen Mengen cyclisierte, allerdings zu einem Racemat, reagierten weder das Dimethyl- (**69**) noch das unsubstituierte Pentenol (**68**) unter den Bedingungen der Aluminium- oder Titan-Katalyse.

1.4. Versuche zur intermolekularen Hydroalkoxylierung

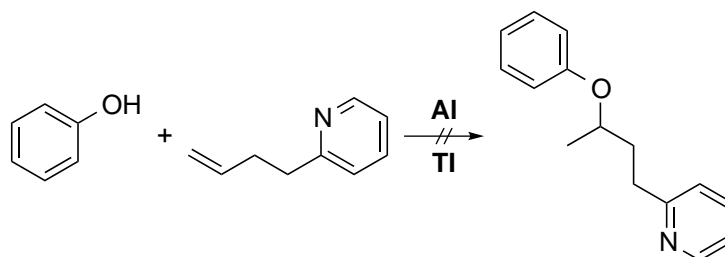
Neben der Synthese und Untersuchung neuer Substrate für die *intramolekulare* Hydroalkoxylierung nicht aktivierter Alkenole, wurden auch Versuche durchgeführt, die Katalyse auf *intermolekulare* Reaktionen zu erweitern.



Schema 29 – Erste Versuche zur intermolekularen Hydroalkoxylierung

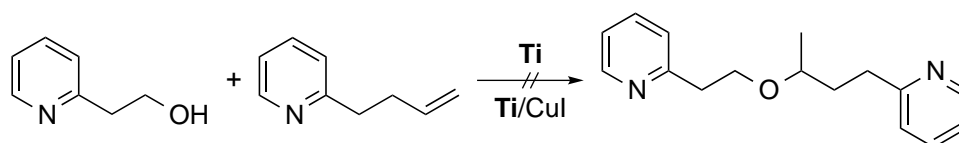
In einer ersten Versuchsreihe wurde Phenol mit 1-Penten-5-ol oder 5-Methoxypenten umgesetzt (Schema 29); es wurden jedoch unter den Standard-Bedingungen mit beiden Metallen keine Reaktionen festgestellt.

Da Phenol (wie im postulierten Mechanismus formuliert) durch einen Ligandenaustausch bereits an den Katalysator binden sollte, wurde versucht die Affinität des Alkensubstrats durch Einbau einer koordinierenden Gruppe zu erhöhen. Als Modell hierfür wurde 2-Butenylpyridin durch Alkylierung von α -Picolin mit *t*-BuLi und Allylbromid in 67% Ausbeute synthetisiert. Allerdings konnte auch hier weder mit Aluminium noch Titan eine Addition von Phenol ermöglicht werden (Schema 30).



Schema 30 – Versuchte Addition von Phenol an 2-(3-Butenyl)pyridin

In einem weiteren Modell wurde versucht sowohl an Alkohol- als auch Alken-Substrat eine koordinierende Gruppe einzuführen. Dazu wurde Hydroxyethylpyridin mit Butenylpyridin umgesetzt (Schema 31).



Schema 31 – Versuchte Addition von Hydroxyethylpyridin an 2-(3-Butenyl)pyridin

Dazu wurde in einem weiteren Versuch zusätzlich CuI zugegeben. Die Idee dahinter bestand darin, dass so beide Substrate durch eine mögliche Präkoordination an Kupfer bereits in räumlich Nähe gebracht werden und dann mit dem eigentlich Katalysator weiterreagieren könnten. Die einzige beobachtbare Reaktion in beiden Fällen war allerdings die Eliminierung des Hydroxyethylpyridins zu 2-Vinylpyridin.

Addition von Phenolen an Norbornen

Als sterisch gespanntes und daher reaktives Olefin ist Norbornen als Olefin-Substrat für intermolekulare Hydroalkoxylierungsreaktionen interessant. YOSHIHIKO *et al.* beschrieben beispielsweise eine Ruthenium-katalysierte Addition von Carbonsäuren und die Gruppe um HII entwickelte eine Cu(OTf)₂ vermittelte Addition von Aryl- und Alkyl-Alkoholen und -Carbonsäuren an Norbornen.^[107,108] Da jeweils Metalltriflate als Katalysatoren zum Einsatz kamen, ist prinzipiell eine *hidden acid*-katalysierte Reaktion durch *in situ* gebildete Trifluormethansulfonsäure vorstellbar.^[78] Folgerichtig berichteten HARTWIG *et al.* 2006 über TfOH-katalysierte Hydroalkoxylierungen und -aminierungen und beschrieben in dieser Arbeit auch die Addition von Alkoholen und Carbonsäuren an Norbornen.^[77]

Da also bereits einige Beispiele in der Literatur bekannt waren, wurde die Reaktion von Phenolen und Benzoesäuren mit Norbornen auch mit den in dieser Arbeit verwendeten Aluminium- und Titan-Systemen untersucht, bei denen eine *hidden acid catalysis* kaum möglich ist. Während mit Benzoesäuren generell und mit Phenolen unter Titan-Katalyse keine nennenswerten Reaktionen beobachtet wurden, konnte mit Aluminiumisopropylat eine intermolekulare Hydroalkoxylierung erzielt werden (Tabelle 13).

Tabelle 13. – Addition von Phenolen an Norbornen

| Nr. | Phenol | T [°C] | t [min] | “O” ^a [%] | “C” ^a [%] |
|----------------|--------------------|--------|---------|----------------------|----------------------|
| 1 | <i>p</i> -Chlor- | 240 | 20 | 14 (5.5) | 24 |
| 2 | <i>p</i> -Methoxy- | 240 | 20 | (26) | 32 |
| 3 | <i>p</i> -Nitro- | 240 | 20 | (37) | - |
| 4 ^b | Phenol | 250 | 20 | 41 | 6 |
| 5 ^c | Phenol | 250 | 20 | 31 | 3 |
| 6 | <i>p</i> -Chlor- | 240 | 30 | 4 | 84 |
| 7 | <i>p</i> -Chlor- | 240 | 40 | 1 | 96 |
| 8 | <i>p</i> -Chlor- | 260 | 20 | 5 | 89 |
| 9 | <i>p</i> -Chlor- | 280 | 20 | 2 | 98 |

^aPer *q*NMR bestimmte Ausbeuten, interner Standard Tetradecan; Isolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie in Klammern

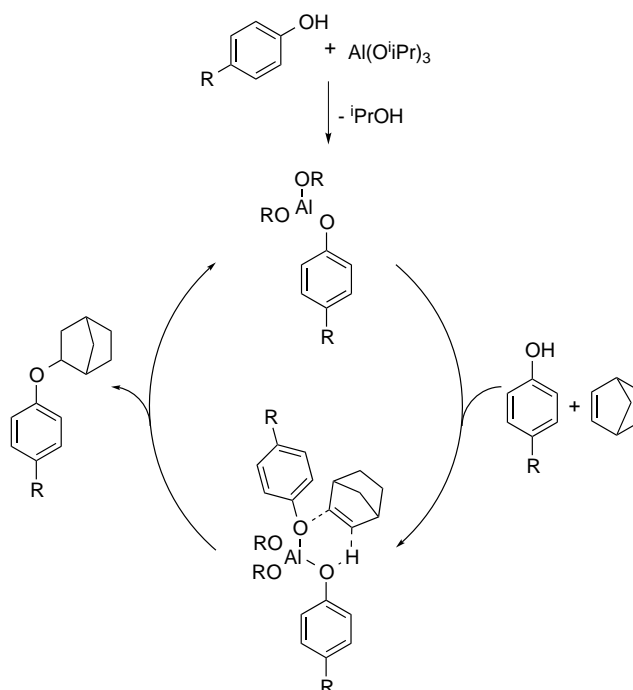
^b3.00 Äq. Norbornen

^c3.00 Äq. Phenol

Interessanterweise wurde neben dem Produkt der Addition der Hydroxygruppe an das Olefin auch das Produkt einer *ortho*-Alkylierung gefunden, bei *p*-Chlor- (Eintrag 1) und *p*-Methoxy-Phenol (Eintrag 2) sogar als Hauptprodukt der Reaktion. Bei *p*-Nitrophenol

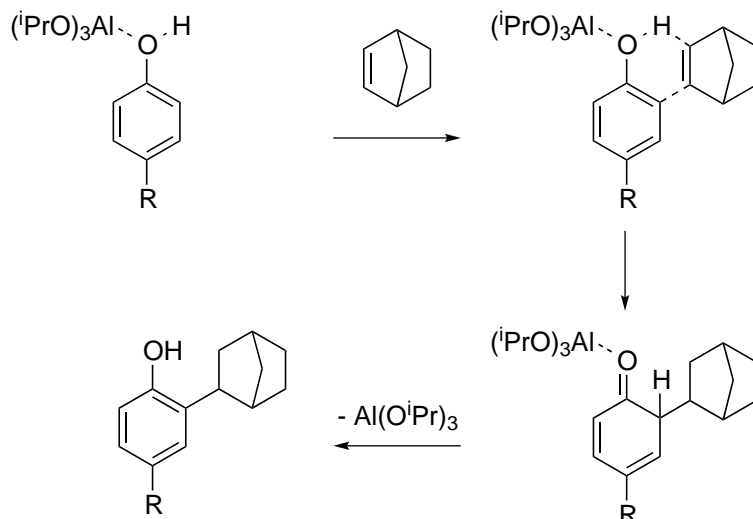
fand hingegen nur O-Alkylierung (Eintrag 3) und mit unsubstituiertem Phenol (Eintrag 4) hauptsächlich O- und nur in geringem Maße C-Alkylierung statt. Es konnte noch gezeigt werden, dass durch Erhöhen von Reaktionstemperatur und -zeit die Reaktion des *p*-Chlorphenols fast vollständig auf die Seite der C-Alkylierung verschoben wird (Einträge 6-9).

Diese Reaktivitäten lassen sich anhand des Mechanismus erklären. Überträgt man den bisher postulierten Mechanismus der Aluminium-Katalyse^[64] auf die Reaktion hier, wie in Schema 32 gezeigt, ergibt sich, dass am Übergangszustand insgesamt drei Reaktionspartner beteiligt sind (zweimal Phenol und einmal Norbornen). Formuliert man hingegen



Schema 32 – Postulierter Mechanismus für die Aluminium-katalysierte Addition von Phenolen an Norbornen

einen analogen Mechanismus für die C-Alkylierung (Schema 33), wie ihn ECKE *et al.* 1957 für die Aluminiumphenoxid-vermittelte Alkylierung von Phenolen mit nicht gespannten Alkenen beschrieben hatten, so ergibt sich ein Übergangszustand mit nur zwei Reaktionspartnern.^[109]



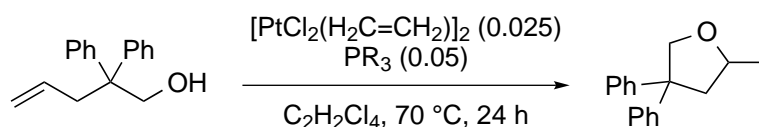
Schema 33 – Mechanismusvorschlag für die *o*-Alkylierung von Phenolen mit Norbornen nach ECKE^[109]

Mechanistisch sollte also letzterer Reaktionspfad sogar bevorzugt sein, da das gleichzeitige Aufeinandertreffen von zwei Molekülen deutlich wahrscheinlicher sein dürfte als von drei. Zudem ist der Substituenteneinfluss deutlich: Mit den aktivierten Aromaten (Chlor- und Methoxyphenol) wird die C-Alkylierung als Hauptprodukt und mit dem desaktivierten Nitrophenol nur O-Alkylierung erhalten.

Zu erwähnen ist in diesem Kontext auch noch eine von TOGNI und DORTA publizierte *ortho*-Alkylierung von Phenol mit Norbornen, die allerdings vermutlich über CH-Aktivierung und Olefin-Insertion in eine Ir-C-Bindung verläuft.^[110]

1.5. Versuche zur Hydroalkoxylierung via *hidden acid*-Katalyse

WIDENHOEFER *et al.* hatten 2004 eine intramolekulare Hydroalkoxylierung von γ/δ -Hydroxyalkenen unter $[\text{PtCl}_2(\text{H}_2\text{C}=\text{C}_2)]_2$ -Katalyse veröffentlicht (Schema 34).^[111]

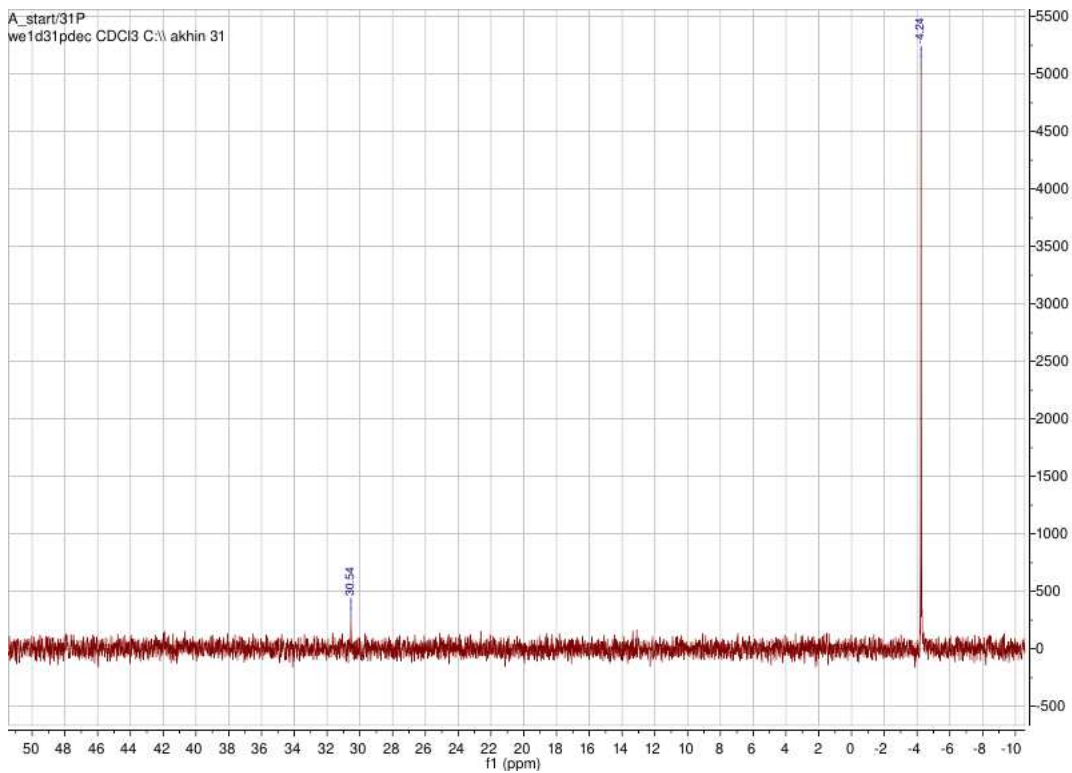


Schema 34 – Pt-katalysierte intramolekulare Hydroalkoxylierung nach WIDENHOEFER^[111]

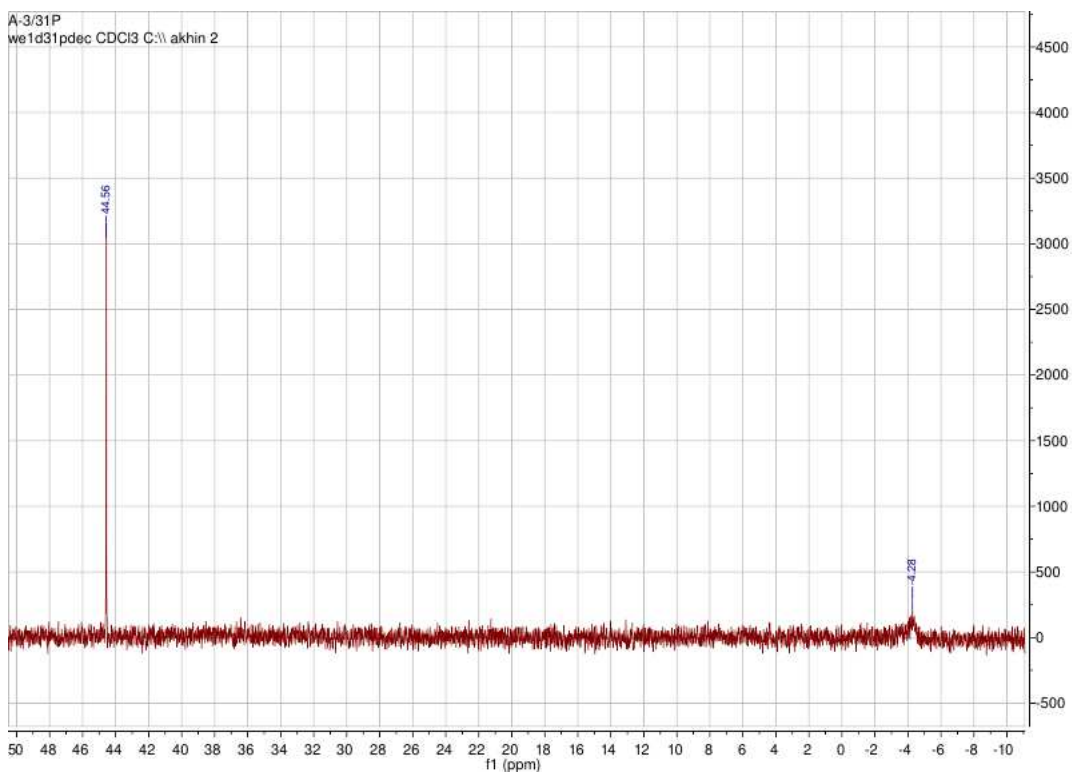
Da die Reaktion in Gegenwart eines potentiell nucleophilen Phosphinliganden in Tetrachlorethan durchgeführt wurde, sollte untersucht werden, ob hier eventuell eine *hidden acid*-Katalyse vorliegen könnte. Es wäre vorstellbar dass das Lösungsmittel unter den

Reaktionsbedingungen HCl eliminieren könnte, und somit die *in situ* gebildete Brønsted-Säure der eigentliche Katalysator wäre.

Dazu wurde zunächst die Reaktion von Arylphosphinen in 1,1,2,2-Tetrachlorethan untersucht. Während direkt nach Lösen von Triphenylphosphin in Tetrachlorethan im ^{31}P -NMR-Spektrum das Phosphin bei -4 ppm sowie eine kleine Menge an Oxid bei 30 ppm sichtbar sind, wurde nach 24 h bei 70 °C nur noch eine neue Spezies bei 45 ppm gefunden, deren chemische Verschiebung zu einem Phosphin-HCl-Addukt passen könnte. Die NMR-Spektren sind in Abbildung 5 gezeigt. Auch mit Tris(*p*-Chlor)phenylphosphin wurde eine ähnliche Reaktion zu einer Verbindung mit einer Verschiebung von 43 ppm beobachtet, allerdings reagierte hier innerhalb von 24 h nicht das gesamte Phosphin.



(a) ^{31}P -NMR-Spektrum nach Zugabe von PPh_3

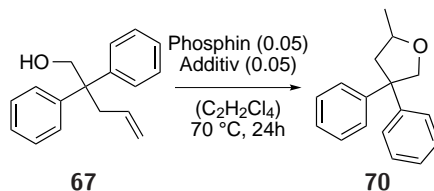


(b) ^{31}P -NMR-Spektrum nach 24 h bei $70\text{ }^\circ\text{C}$

Abbildung 5. – Reaktion von PPh_3 in Tetrachlorethan

Um schließlich eine mögliche *hidden acid*-Katalyse zu realisieren wurde Diphenylpentenol **67** mit verschiedenen Aryl-Phosphinen in Tetrachlorethan erhitzt (Tabelle 13).

Tabelle 14. – Versuche zur *hidden acid*-Hydroalkoxylierung von Diphenylpentenol



| Nr. ^a | t [h] | Triphenylphosphin | Additiv | 67 : 70 |
|------------------|-------|---|----------------------|-----------------------------|
| 1 | 27 | PPh ₃ | - | 1.9 : 1 |
| 2 | 24 | PPh ₃ | - | Kein Umsatz |
| 3 | 24 | PPh ₃ | - | Kein Umsatz |
| 4 | 24 | PPh ₃ | - | Kein Umsatz |
| 5 | 24 | PPh ₃ | - | Kein Umsatz |
| 6 | 27 | 4-Chloro- | - | Kein Umsatz |
| 7 | 27 | 4-Trifluoromethyl- | - | Kein Umsatz |
| 8 | 24 | <i>o</i> -Tolyl- | - | Kein Umsatz |
| 9 | 36 | 4-Chloro- | TMSCl | 4.56 : 1 |
| 10 | 36 | 4-Chloro- | TfOH | 1 : 2.91 |
| 11 | 24 | 4-Chloro- | (Tf) ₂ NH | Vollst. Umsatz |
| 12 | 24 | PPh ₃ | TMSCl | 3.3 : 1 |
| 13 | 24 | PPh ₃ | Tritylchlorid | 4.2 : 1 |
| 14 | 24 | OPPh ₃ | - | Kein Umsatz |
| 15 | 24 | OPPh ₃ | TMSCl | 3.6 : 1 |
| 16 | 24 | OPPh ₃ · HOTf | - | 11 : 1 |
| 17 | 24 | [Pt(C ₂ H ₄)Cl ₂] ₂ /PPh ₃ | | Vollst. Umsatz ^b |

^aVerhältnis **67/70** bestimmt per NMR aus der Reaktionsmischung

^bProdukt und nicht näher identifiziertes Nebenprodukt (evtl. Doppelbindungs-Isomer) im Verhältnis 1:1

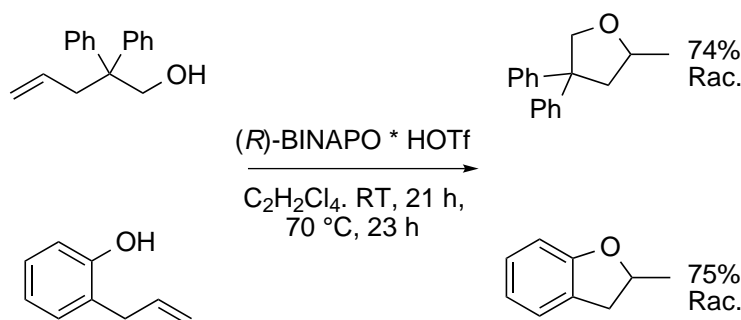
In einer ersten Reaktion mit PPh₃ konnte auch tatsächlich Cyclisierungsprodukt gefunden werden (Eintrag 1). Die Reaktion wurde dann insgesamt viermal wiederholt, das Ergebnis ließ sich allerdings nicht reproduzieren. Sowohl bei Durchführung der Reaktion im Head-Space-Vial (Einträge 2 und 3), im Schlenkrohr unter Argon (Eintrag 4) als auch in einem vorher mit HCl gespülten Head-Space-Vial (Eintrag 5) um Basizität der Gefäßoberfläche als Inhibitor auszuschließen, konnte kein Hydroalkoxylierungsprodukt gefunden werden, obwohl in Eintrag 1 das Produkt eindeutig in DC, GC/MS und NMR zu erkennen war. Auch mit 4-Chlor-, 4-CF₃ und *o*-Tolylphosphin konnte keine Reaktion beobachtet werden (Einträge 6-8).

Erst durch zusätzliche Zugabe von Brønstedsäuren (Einträge 10 und 11) bzw. Brønstedsäure-Vorläufern (Einträge 9, 12, 13) wurden Umsätze erzielt, mit TfOH und (Tf)₂NH sogar guter bzw. vollständiger Umsatz. Auch mit dem etwas basischeren Triphenylphosphinoxid, das selber nicht katalytisch aktiv war (Eintrag 14) konnte durch Zugabe von

TMSCl (Eintrag 15) bzw. durch Verwendung eines vorher gebildeten HOTf-Adduktes (Eintrag 16) etwas Umsatz erreicht werden.

Im Vergleich dazu konnte die ursprünglich von WIDENHOEFER beschriebene Reaktion nachvollzogen werden (Eintrag 17), es wurde aber neben der Cyclisierung auch die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet. Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass tatsächlich ein Platin-Phosphin-Komplex die katalytisch aktive Spezies in der Reaktion darstellt.

Da mit dem Posphinoxid-HOTf-Addukt Umsatz erreicht werden konnte, wurde noch untersucht ob ein analoges aus (*R*)-BINAP gebildetes Addukt als chiraler Brønstedsäure-Katalysator für die Hydroalkoxylierung einsetzbar sein könnte (Schema 35).



Schema 35 – (*R*)-BINAP-Oxid/HOTf-Addukt-katalysierte Hydroalkoxylierung

Sowohl Diphenylpentenol als auch 2-Allylphenol cyclisierten dabei in guten Ausbeuten von 74% bzw. 75%, die Produkte wurden aber als Racemate erhalten.

1.6. Zusammenfassung und Ausblick

Insgesamt konnten durch die Verwendung neuer Substrate vor allem die Grenzen der aktuellen Katalysator-Systeme für die intramolekulare Hydroalkoxylierung erkannt werden. Bei 2-Allylphenolen scheint die Reaktion empfindlich gegenüber Substituenten an der Doppelbindung zu sein, insbesondere größeren wie Aryl-Gruppen. Dennoch konnten eine Reihe neuer Substrate erfolgreich hydroalkoxyliert werden, insbesondere das *gem*-Dimethyl-Allylphenol **5** sowie Fünfring-*spiro*-Allylphenol **24** ergaben, evtl. aufgrund des *gem*-Dialkyl-Effekts, gute Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse. Anhand der 2-Vinylbenzylalkohole sowie des Vinyl-Hydroxy-Biphenyls konnte die Reaktion beispielhaft auf weitere Verbindungsklassen übertragen werden, auch wenn bei ersteren noch ein Substituenten-Feintuning erforderlich für eine Reaktion war.

Dazu konnten diverse, vorher nicht bekannte Verbindungen sowie interessante Substratstrukturen, wie die Spirozyklen, synthetisiert und charakterisiert werden. Die angewandten Syntheserouten (besonders die Lacton/Lactol/Wittig- sowie Wittig/Grignard-Routen)

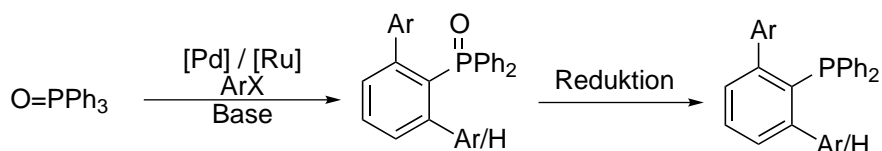
scheinen breiter anwendbar zu sein, sodass sie in Zukunft noch zur Synthese weiterer, ähnlicher Verbindungen genutzt werden könnten.

Das Biarylsystem wurde als Substratgrundstruktur aufgrund der Kombination aus aufwendiger Synthese und der ungenügenden Reproduzierbarkeit bisher nicht weiter verfolgt. Sollte es möglich sein die Syntheseroute weiter zu optimieren und einen einfacheren Zugang zu den benötigten Mengen an Substrat(en) zu ermöglichen, könnte ein extensiveres Screening in der Hydroalkoxylierung interessant sein. Da im Screening-Maßstab für die *Suzuki*-Kupplung bereits gute Bedingungen gefunden werden konnten, existiert hier ein Ansatzpunkt.

Die prinzipielle Übertragbarkeit der Aluminiumisopropylat-katalysierten Hydroalkoxylierung auf intermolekulare Reaktionen konnte am Beispiel von Phenolen und Norbornen gezeigt werden. In wie weit dies auch für weitere Alkene oder Alkohole möglich ist, wäre noch zu untersuchen. Auch deuten die Ergebnisse daraufhin, dass es möglich sein könnte, eine schnelle und effiziente *ortho*-Alkylierung von Phenolen mit Alkenen zu realisieren. Im Vergleich beispielsweise zur in der Literatur beschriebenen, Iridium-katalysierten Variante scheinen so deutlich kürzere Reaktionszeiten und ein simplerer und billigerer Katalysator möglich.^[110]

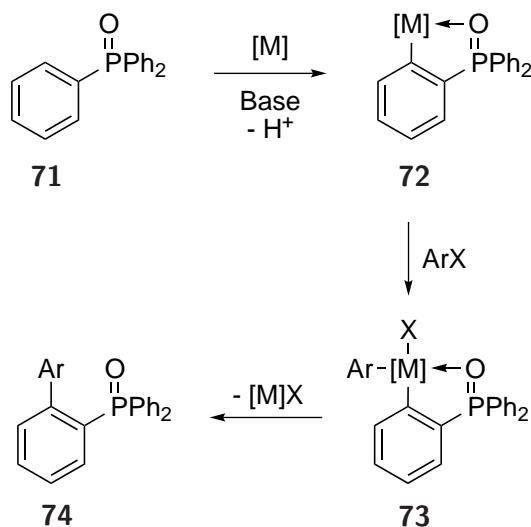
2. Versuche zur *ortho*-Arylierung von Phosphinoxiden

Ausgehend von bekannten, ähnlichen Reaktionen von 2-Phenylpyridinen sollte untersucht werden, ob es möglich ist, Arene in Phosphinoxiden unter Ruthenium- oder Palladium-Katalyse mit Arylhalogeniden in der *ortho*-Position zu arylieren.^[112–116] Dies würde (nach anschließender Reduktion) eine einfache und schnelle Syntheseroute zu sterisch sehr anspruchsvollen Arylphosphinen eröffnen (Schema 36). Diese könnten dann als gehinderte Liganden in katalytischen Reaktionen getestet werden, was für Reaktionen bei sehr hohen Temperaturen als aussichtsreich erachtet wurde.



Schema 36 – Geplante Syntheseroute zu sterischen gehinderten Arylphosphinen *via o*-Arylierung von Triphenylphosphinoxid

Überlegungen, wie diese Arylierung mechanistisch verlaufen könnte, sind in Schema 37 gezeigt. Die P=O-Gruppe könnte helfen, eine Deprotonierung und Metallierung einer der Phenylgruppen von OPPh_3 (**71**) in die *ortho*-Position zu dirigieren. Nach oxidativer Addition eines Arylhalogenids an **72** könnte aus **73** das arylierte Produkt **74** durch reduktive Eliminierung gebildet werden.



Schema 37 – Möglicher Mechanismus einer Arylierung mit P=O als *o*-dirigierende Gruppe

Nachdem Palladium ein bewährtes Metall als Katalysator für CH-Aktivierungsreaktionen ist, wurde als Ausgangssystem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mit PPh_3 als Ligand und Cs_2CO_3 als Base

gewählt, das beispielsweise schon in einer Arylierung von Benzaniliden erfolgreich zum Einsatz kam.^[15,117,118]

Tabelle 15. – Versuche zur *o*-Arylierung unter Palladium-Katalyse mit Phosphinligand

| Nr. ^a | Ligand | Base | Konz. | T | PhX |
|------------------|---|--|----------------|--------------------------------|-------------|
| 1 | PPh ₃ | Cs ₂ CO ₃ | 0.125 M | 110 °C | PhBr |
| 2 | PPh ₃ | Cs ₂ CO ₃ (10.0) | 0.125 M | 110 °C | PhBr (10.0) |
| 3 | PPh ₃ | Cs ₂ CO ₃ | 0.5 M | 110 °C | PhBr |
| 4 | PPh₃ | Cs₂CO₃ | 0.125 M | 240 °C (MW)^b | PhBr |
| 5 | PPh ₃ | Cs ₂ CO ₃ | 0.125 M | 110 °C | PhOTf |
| 6 | PPh ₃ | Cs ₂ CO ₃ | 0.125 M | 110 °C | PhI |
| 7 | P ^t Bu ₃ · HBF ₄ | Cs ₂ CO ₃ | 0.125 M | 110 °C | PhI |

^aBedingungen: 1 mmol O=PPh₃, Pd(OAc)₂ (0.05), Ligand (0.30), Base (4.00), PhX (4.00), Toluol, 16h
^b30 min

Mit diesem System konnte allerdings keine Reaktion von Triphenylphosphinoxid mit Brombenzol beobachtet werden. (Tabelle 15, Eintrag 1). Auch eine Erhöhung der Menge an Base und PhBr (Eintrag 2) oder der Konzentration der Reaktion (Eintrag 3) führte nicht zu Umsatz, ebenso wie der Verwendung von reaktiverem Iodbenzol oder Phenyltriflat (Einträge 5 und 6). Mit einem Alkylphosphinliganden fand ebenfalls keine Reaktion statt (Eintrag 7). Nur bei Durchführung der Reaktion bei 240 °C im Mikrowellenreaktor konnte eine kleine Menge (Biphenyl)-Diphenylphosphinoxid im Phosphor-NMR nach Aufarbeitung detektiert werden.

Tabelle 16. – Versuche zur *o*-Arylierung unter Palladium-Katalyse mit starken Basen

| Nr. ^a | Base | T | PhX |
|------------------|--------------------------------|---------------------|------|
| 1 | NaO ^t Bu | 110 °C, 16 h | PhBr |
| 2 | NaO ^t Bu | 240 °C (MW), 45 min | PhBr |
| 3 | KO ^t Bu | 240 °C (MW), 45 min | PhBr |
| 4 | NaO ^t Bu | 240 °C (MW), 45 min | PhI |
| 5 | K ₃ PO ₄ | 240 °C (MW), 45 min | PhI |

^aBedingungen: 1 mmol O=PPh₃, Pd(OAc)₂ (0.05), Base (4.00), PhX (4.00), Toluol (0.125 M)

Die Verwendung der stärkeren Basen Natrium- bzw. Kalium-*tert*-butoxid erschien vielversprechender (Tabelle 16). Hier fand sowohl bei Erhitzen im Ölbad auf 100 °C (Eintrag 1) als auch in der Mikrowelle bei 240 °C mit PhBr und PhI die Bildung geringer Mengen des arylierten Phosphinoxides statt (Einträge 2-4). Dass mit K₃PO₄ hier kein Umsatz beobachtet wurde (Eintrag 5), deutet auf einen entscheidenden Einfluss der Base(nstärke) hin.

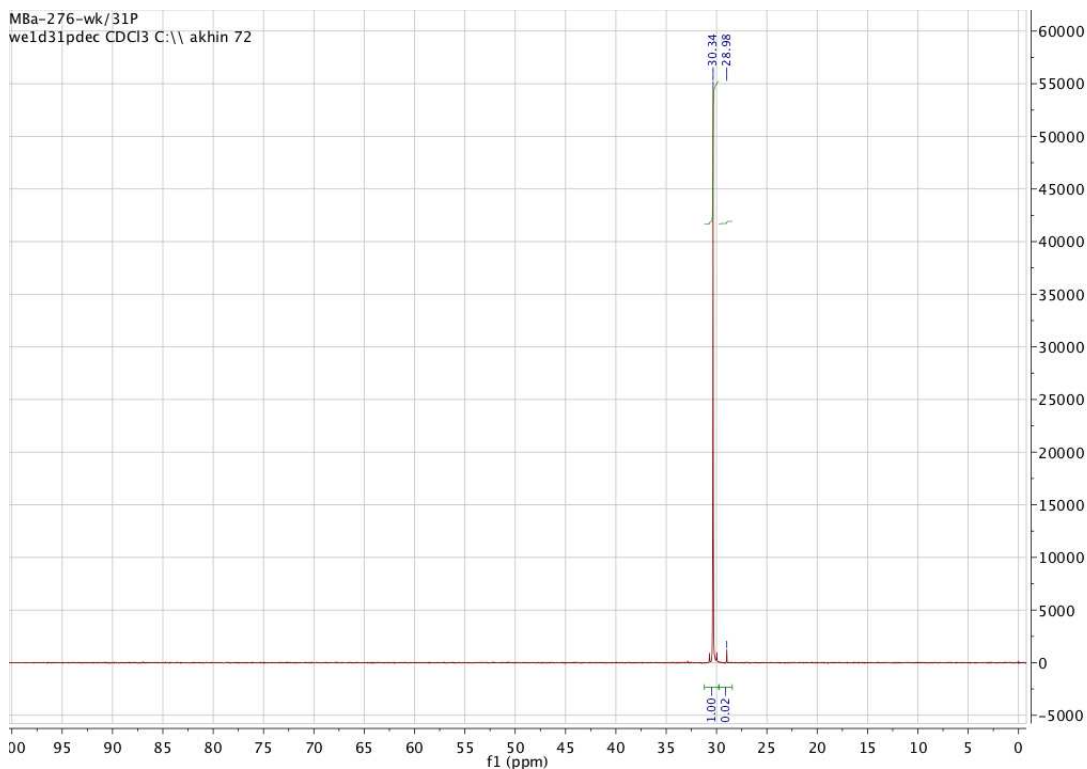


Abbildung 6. – ^{31}P -NMR der Reaktion mit NaO^tBu und PhBr bei 110°C nach Aufarbeitung (Tabelle 16, Eintrag 1)

In Abbildung 6 ist als Beispiel das Phosphor-NMR der Reaktion mit NaO^tBu und PhBr bei 110°C dargestellt. Neben dem großen Peak des unreaktierten Edukt-Phosphinoxides bei 30 ppm ist ein kleiner Peak bei 29 ppm des Produktes Biphenyldiphenylphosphinoxid erkennbar.^[119]

Auch mit Ruthenium wurden einige Versuche zur Arylierung von Triphenylphosphinoxid durchgeführt (Tabelle 17). Mit den gängigen Ruthenium-Vorläufern $[\text{RuCl}_2(\text{benzol})]_2$ bzw. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymol})]_2$ kamen Triphenylphosphin als Ligand mit Kaliumcarbonat als Base in NMP und Toluol zum Einsatz sowohl unter konventionellem Erhitzen (Einträge 1-2) als auch in der Mikrowelle (Einträge 3-4, 7). Dazu wurden auch Pivalat als Ligand (Eintrag 5) und Phenyltriflat als Arylierungsreagenz (Eintrag 6) untersucht. Diese Systeme hatten sich zuvor bereits in CH-Arylierungsreaktionen bewährt; hier konnte jedoch lediglich in einer einzigen Reaktion (Eintrag 2) etwas Produktbildung beobachtet werden.^[112–114]

Zuletzt wurde noch Rutheniumtrichlorid, das ebenfalls in der Literatur erfolgreich eingesetzt wurde, als Metallvorläufer getestet.^[115,116] Allerdings fand auch hier sowohl mit Phosphinligand in NMP (Eintrag 8) als auch mit Carboxylatligand (aus Pivalinsäure und Base *in situ* gebildet) keine Reaktion statt (Eintrag 9).

Tabelle 17. – Versuche zur *o*-Arylierung unter Rutheniumkatalyse

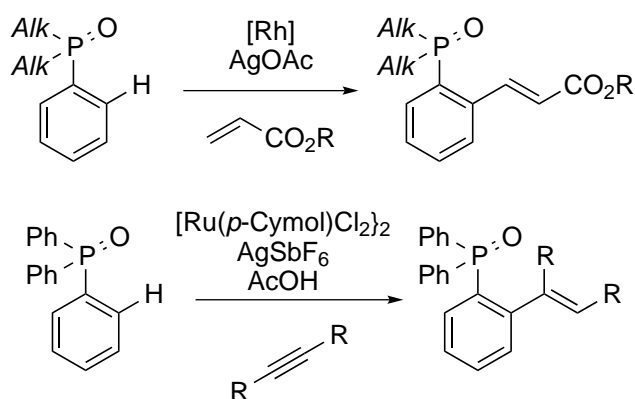
| Nr. ^a | Kat. | Ligand | Base | Lsm. | T | PhX |
|------------------|---|-------------------------------|--|------------------|--------------------------|-------------|
| 1 | [RuCl ₂ (benzol)] ₂ | PPh ₃ (0.10) | K ₂ CO ₃ | NMP | 110 °C | PhBr |
| 2 | [RuCl ₂ (benzol)] ₂ | PPh₃ (0.10) | K₂CO₃ | Toluol | 110 °C | PhBr |
| 3 | [RuCl ₂ (benzol)] ₂ | PPh ₃ (0.10) | K ₂ CO ₃ | Toluol | 180 °C (MW) ^b | PhBr |
| 4 | [RuCl ₂ (benzol)] ₂ | PPh ₃ (0.10) | K ₂ CO ₃ | Toluol | 240 °C (MW) ^b | PhBr |
| 5 | [RuCl ₂ (<i>p</i> -cymol)] ₂ | PivOH (0.30) | K ₂ CO ₃ | NMP ^c | 100 °C | PhI |
| 6 | [RuCl ₂ (<i>p</i> -cymol)] ₂ | PPh ₃ (0.10) | K ₂ CO ₃ | Toluol | 180 °C (MW) ^b | PhOTf |
| 7 | [RuCl ₂ (<i>p</i> -cymol)] ₂ | PPh ₃ (0.10) | K ₂ CO ₃ | Toluol | 240 °C (MW) ^b | PhBr |
| 8 | RuCl ₃ · <i>x</i> H ₂ O | PPh ₃ (0.10) | Na ₂ CO ₃ (5.00) | NMP ^c | 110 °C | PhBr |
| 9 | RuCl ₃ · <i>x</i> H ₂ O | PivOH (0.20) | Na ₂ CO ₃ (3.20) | H ₂ O | 100 °C | PhBr |

^aBedingungen: 1 mmol O=PPh₃, Metallvorläufer (0.05 bez. auf Ru), Ligand, Base (4.00), Lsm. (0.5 M), PhX (4.00), 16h

^b45 min

^c0.25 M

Insgesamt scheint also eine *ortho*-Funktionalisierung von Aromaten mit der P=O-Einheit als dirigierende Gruppe eine herausfordernde Reaktion zu sein, die zumindest hier noch nicht zufriedenstellend realisiert werden konnte. Von *Miura et. al.* 2013 veröffentlichte Arbeiten zeigen allerdings, dass dies prinzipiell möglich ist.^[120,121] Die Autoren berichten sowohl von einer oxidativen Kupplung unter Rh(III)-Katalyse mit Alkenen als auch von einer Ruthenium-katalysierten Alkenylierung mit Alkinen (Schema 38).



Schema 38 – *o*-Funktionalisierung von Phosphinoxiden nach *Miura et. al.*^[120,121]

Zu beachten ist allerdings, dass in der Rh-Variante Dialkylarylphosphine eingesetzt wurden, die doch deutliche sterische und elektronische Unterschiede zu Triarylphosphinen aufweisen können. In der Ru-katalysierten Reaktion wurden deutlich andere - stark sauer statt basische - Bedingungen sowie ein Alkin als Reaktionspartner verwendet. Dies könnte darauf hindeuten, dass nicht die *o*-Metallierung sondern die Reaktion mit dem Elektrophil der schwierige Schritt ist. Auffällig ist zumindest, dass die beiden publizierten

Reaktionen unter oxidativen Bedingungen sowie mit Alkenen bzw. Alkinen als reaktiven Reaktionspartnern stattfanden. Hier könnte es interessant sein, zu untersuchen ob die oxidative Addition oder reduktive Eliminierung, wie in Schema 37 postuliert, entscheidende Schritte sind, und beispielsweise durch andere Aryl(pseudo)halogenide erleichtert werden könnten. Vorstellbar ist allerdings auch, dass beide Varianten - auch wenn die Autoren dies vorschlagen^[120,121] - nicht nach dem allgemein angenommenen, "normalen" CH-Aktivierungsmechanismus verlaufen. Insbesondere unter stark sauren Bedingungen erscheint das Vorliegen einer metallierten Aryl-Spezies zumindest ungewöhnlich. Zudem haben in beiden Reaktionen die eingesetzten Kupplungspartner Alkene bzw. Alkine die Möglichkeit an Metalle zu koordinieren. Es könnte zumindest möglich sein, dass die Katalysatoren diese zunächst durch Koordination aktivieren und dann eine durch die P=O-Gruppe gelenkte, Friedel-Crafts-artige Reaktion stattfindet. Hier wäre es interessant, die beschriebenen Systeme bzw. vergleichbare Bedingungen in der Reaktion mit Arylierungsreagenzien zu untersuchen.

3. Entwicklung einer katalytischen, asymmetrischen Transferhydrierung von C=C-Doppelbindungen

Die Hydrierung organischer Verbindungen zählt zu den wichtigsten und am breitesten angewendeten katalytischen Synthesemethoden. Insbesondere die asymmetrische Hydrierung hat dabei vermutlich die längste Geschichte und den größten Einfluss auf die Entwicklung stereoselektiver Katalysen gehabt.^[122,123] Nicht zuletzt wurde 2001 eine Hälfte des Chemie-Nobelpreises ans KNOWLES und NOYORI für ihre Arbeiten zu asymmetrischen Hydrierungen verliehen.^[8]

Während dies ersten homogen katalysierten Hydrierungen bereits 1938 von CALVIN beschrieben wurden,^[124,125] erntete das Gebiet besondere Aufmerksamkeit ab den 1960er-Jahren, in denen WILKINSON, COFFEY *et al.* ihren heutzutage allgemein als *Wilkinson-Katalysator* bekannten Komplex $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$, und dessen Anwendbarkeit in milden, kontrollierten Hydrierungen von Alkenen beschrieben.^[122,123,126,127] Dieser Katalysator wird bis heute noch gerne in synthetischen Anwendungen genutzt.^[123] Auch wurde bereits von WILKINSON *et al.* die Eignung von Ruthenium, Hydrierungen zu katalysieren, veröffentlicht.^[127] Ende der 1970er-Jahre etablierte dann CRABTREE, dessen Komplex $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PCy}_3)(\text{pyridin})]\text{PF}_6$ später auch nach ihm benannt werden sollte, Iridium als weiteres, in katalytischen Hydrierungen aktives Metall.^[123,128–130] Bereits kurze Zeit nachdem WILKINSON seinen Katalysator veröffentlicht hatte, demonstrierten HORNER *et al.* an der Universität Mainz und KNOWLES *et al.* bei Monsanto die prinzipielle Machbarkeit asymmetrischer Hydrierungen mit *P*-chiralen Monophosphinen (i.e. dreifach verschieden substituierte Phosphine) als Liganden, womit das Feld der katalytischen, asymmetrischen Hydrierungen eröffnet war.^[122,123,131–133]

KAGAN konnte dann erstmals zeigen, als bis heute wichtiges Prinzip der asymmetrischen Katalyse, dass sich die Enantioselektivitäten durch den Einsatz chelatisierender C_2 -symmetrischer Bisphosphine als Liganden erheblich steigern ließen.^[134,135] Als erstes Beispiel solcher Phosphine kam DIOP zum Einsatz (Abbildung 7).

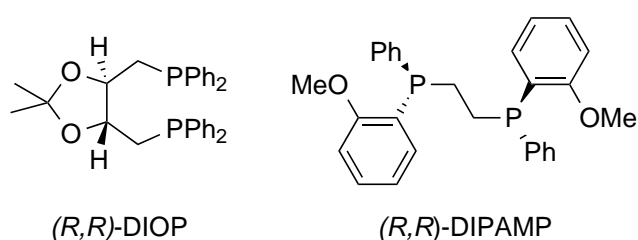
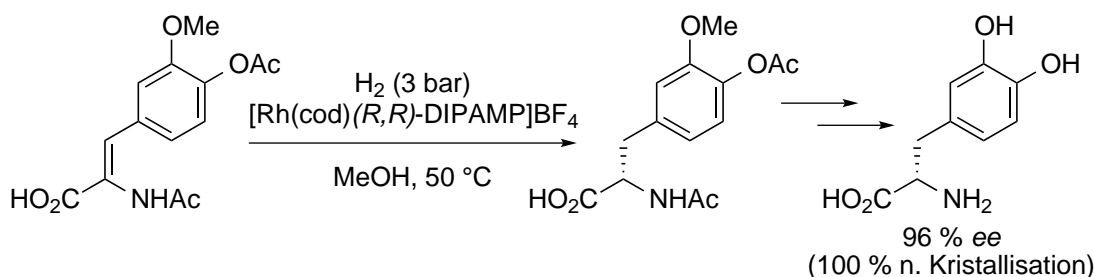


Abbildung 7. – Strukturen der DIOP- und DIPAMP-Liganden

Auf diesen Arbeiten konnten KNOWLES und Mitarbeiter bei Monsanto aufbauen und schließlich mit ihrem Liganden zweiter Generation DIPAMP (Abbildung 7) die asymme-

trische Hydrierung zu einem industriellen Prozess für die großtechnische Synthese des Parkinson-Medikamentes L-DOPA weiterentwickeln (Schema 39).^[122,123,136,137]

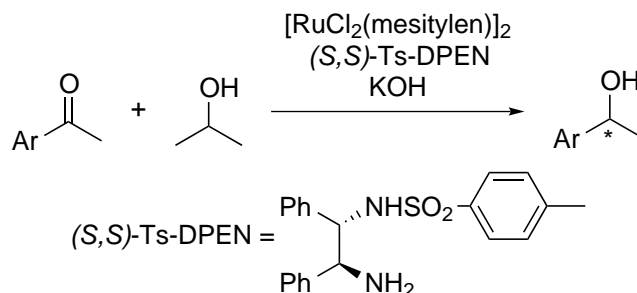


Schema 39 – Asymmetrische industrielle Synthese von 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin (L-DOPA)^[122,137]

Als dritte große Klasse an Katalysatoren für asymmetrische Hydrierungen führten dann in den 1980er IKARIYA und NOYORI Systeme mit Ruthenium und axial-chiralen Biarylphosphinen ein, mit BINAP (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) als sicherlich bekanntestem Beispiel.^[136–143] Diese Systeme konnten dann, auch mit neuen Amin-Liganden, auf die asymmetrische und selektive Hydrierung von Ketonen erweitert werden.^[144–146] Neuere Ligand-/Katalysator-Entwicklungen beinhalten u.a. neben einer Fülle von BINAP-Derivaten und Analoga die von PFALTZ und Mitarbeitern entwickelten "P,N-Liganden" mit einer Oxazolin-Grundstruktur^[147,148] sowie die von FERINGA und REETZ vorgestellten monodentaten Phosphinliganden (Phosphite, Phosphoramidite), die auf chiralen Diolen basieren.^[123,149,150]

Neben der Hydrierung mit molekularem Wasserstoff hat sich auch die Transferhydrierung, u.a. zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen und Iminen, etabliert.^[146,151–154] Neben den zahlreichen und nützlichen synthetischen Anwendungen vereinfacht sich dort vor allem der apparative Aufwand ungemein, insbesondere im Labormaßstab, da anstelle der Verwendung von gasförmigen Wasserstoff ein Reagenz ("H-Donor") oxidiert und nur formal Wasserstoff freigesetzt wird. Auch für Transferhydrierungen existiert heute eine nahezu unüberschaubare Anzahl an Katalysatorsystemen für eine Vielzahl an Transformationen, als ein Beispiel sei hier die in Schema 40 gezeigte, Ruthenium-katalysierte asymmetrische Reduktion von Arylketonen mit dem von NOYORI entwickelten Tosyl-Diphenylethyldiamin-Liganden genannt.

Asymmetrische (Transfer-) Hydrierungen werden klassisch eher bei niedrigen Temperaturen und längeren Reaktionszeiten durchgeführt und wurden daher für die vorliegende Arbeit als zweites Ziel einer schnellen und selektiven Katalyse bei hohen Reaktionstemperaturen ins Auge gefasst.^[122] Nachdem zu Beginn des Projektes nur eine einzige asymmetrische Transferhydrierung von Alkenen – dazu nur von aktivierten Alkenen – in der Literatur gefunden werden konnte, wurde im speziellen die Entwicklung einer asymmetrischen Transferhydrierung nicht aktivierter Alkene versucht.^[155] Im Verlauf der Arbeiten erschien dann noch eine Arbeit zu Nickel-katalysierten, asymmetrischen Transferhydrierungen



Schema 40 – Asymmetrische Transferhydrierung von Ketonen nach NOYORI^[146]

auch von nicht aktivierten Alkenen (hauptsächlich Dehydro- β -Aminosäureester, einige wenige Dehydro- α -Aminosäureester).^[156] Die publizierten Reaktionen wurden aber bei sehr langen Reaktionszeiten von 36 h durchgeführt, sodass weiterhin ein großes Potential für selektive schnelle Hydrierungen bei hohen Temperaturen gesehen wurde.

Als Modellreaktion wurde die Hydrierung des Dehydroaminosäurederivats α -Acetamidozimtsäuremethylester gewählt, die, nimmt man die Zahl an Beispielen in der Literatur als Maß, schon fast als Standard-Benchmarkreaktion für asymmetrische Hydrierungen angesehen werden kann.

3.1. Heterogene Katalyse mit Pd/C: Screening

Zunächst sollte untersucht werden, ob eine katalytische Transferhydrierung bei hohen Temperaturen von nicht aktivierten Alkenen prinzipiell möglich ist. Dazu wurde versucht eine Hydrierung unter heterogener Katalyse mit Palladium auf Kohle zu realisieren. Pd/C sollte im Vergleich zu homogen Katalysatoren deutlich reaktiver sein und somit leichter eine Reaktion ermöglichen. Zudem waren bereits ein System zur Transferhydrierung von Alkenen mit Pd/C, Ameisensäure und Ammoniumformiat^[157] sowie eine Pd/C katalysierte Transferhydrierung von Phenylalkinen mit Hantzschestern bekannt.^[158]

Als erste (formale) Wasserstoffdonoren bzw. Reduktionsmittel wurden Tetralin (**75**) und der Hantzschester **76** ins Auge gefasst, sowie als Substrat das Dehydrophenylalaninderivat **77** (Abbildung 8).

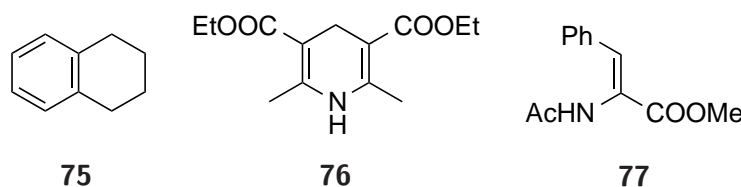
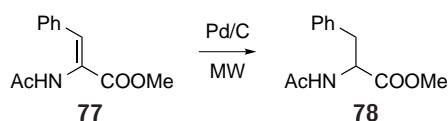


Abbildung 8. – Mögliche Wasserstoffdonoren für eine Transferhydrierung und Modellsubstrat

Beide Verbindungen sollten leicht oxidierbar sein; Tetralin würde bei der Oxidation zu Naphthalin formell zwei Äquivalente Wasserstoff, der Hantzschester bei Oxidation zum entsprechenden Pyridin formell ein Äquivalent Wasserstoff freisetzen. Die im Screening der Pd/C-katalysierten Hydrierung getesteten Reaktion sind in Tabelle 18 zusammengefasst. Zu Beginn wurde in das Substrat mit einer relativ hohen Beladung an Pd/C (50 Gew.-%) in Propylenglykol als hoch siedendem, ungiftigen, polar protischen Lösungsmittel bei 100 °C im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Während mit dem Hantzschester (Eintrag 1) bereits vollständiger Umsatz zum Hydrierungsprodukt erreicht wurde, fand mit Tetralin (Eintrag 2) noch keine Reaktion statt. Auch ein schrittweises Erhöhen der Reaktionstemperatur auf bis zu 170 °C (Einträge 3-6) ergab nur bis zu 20% Ausbeute.

Tabelle 18. – Screening zur Pd/C-katalysierten Transferhydrierung von Acetamidozimtsäuremethylester



| Nr. ^a | H-Donor | Pd/C [Gew.-%] | Lsm. | T [°C] | t [min] | 78 [%] | 77 [%] |
|------------------|----------------------|------------------|----------------|-----------|------------|------------------|-----------|
| 1 | Hantzschester (1.00) | 50 | Propylenglykol | 100 | 15 | Vollst. Umsatz | |
| 2 | Tetralin (1.00) | 50 | Propylenglykol | 100 | 15 | Keine Reaktion | |
| 3 | Tetralin (1.00) | 50 | Propylenglykol | 120 | 15 | 2-3 | |
| 4 | Tetralin (1.00) | 50 | Propylenglykol | 140 | 15 | X ^b | |
| 5 | Tetralin (1.00) | 50 | Propylenglykol | 160 | 15 | 15 | |
| 6 | Tetralin (1.00) | 50 | Propylenglykol | 170 | 15 | 20 | |
| 7 | Tetralin (1.00) | 10 | MeOH | 140 | 15 | 13 | 66 |
| 8 | Tetralin (1.00) | 10 | MeOH | 140 | 60 | 27 | 68 |
| 9 | Tetralin (1.00) | 10 | MeOH | 180 | 15 | 78 | - |
| 10 | Hantzschester (1.10) | 10 | MeOH | 100 | 15 | 9 | 85 |
| 11 | Hantzschester (1.10) | 10 | MeOH | 180 | 15 | 85 | - |
| 12 | Hantzschester (1.10) | 10 | MeOH | 165 | 15 | 88 | - |
| 13 | Hantzschester (1.10) | 10 | MeOH | 150 | 15 | 94 | - |
| 14 | Hantzschester (1.10) | 10 | MeOH | 140 | 15 | Vollst. Umsatz | |
| 15 | Hantzschester (1.10) | 10 | MeOH | 130 | 15 | Vollst. Umsatz | |
| 16 | Hantzschester (1.10) | 10 | MeOH | 120 | 15 | 77:78 2:1 | |
| 17 | α-Phellandren (1.10) | 10 | MeOH | 180 | 15 | 40 | 36 |

^aAusbeuten bestimmt per ^qNMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan

^bProdukt gebildet, aber nicht quantitativ auswertbar

Beim Wechsel auf Methanol als Lösungsmittel wurden hingegen schon bei einer deutlich niedrigeren Katalysatorbeladung von 10 Gew.-% bei 140 °C Umsatz beobachtet (Eintrag 7). Ein Erhöhen der Reaktionszeit (Eintrag 8) ergab nur eine wenig höhere Ausbeute, bei einer Reaktionstemperatur von 180 °C³ hingegen wurde vollständiger Umsatz und 78% Ausbeute erreicht (Eintrag 9).

Mit 10 Gew.-% Palladiumkatalysator und Methanol als Lösungsmittel wurde auch mit

³In MeOH als Lösungsmittel druckbedingt die maximal im Mikrowellenreaktor erreichbare Temperatur

dem Hantzschester ein Temperaturscreening durchgeführt. Bereits bei 100 °C (Eintrag 10) konnte wenig Umsatz festgestellt werden, Erhitzen auf 180 °C ergab dann vollen Umsatz (Eintrag 11). Im weiteren Verlauf stellte sich heraus, dass dieser erst unter 130 °C (Einträge 12-16) nicht mehr erreicht wurde. Die höchste Ausbeute wurde bei einer Reaktionstemperatur von 150 °C erhalten.

In einem weiteren Versuch wurde α -Phellandren als Reduktionsmittel eingesetzt, es erwies sich aber als deutlich weniger reaktiv, da auch bei einer Reaktionstemperatur von 180 °C nur 40% Hydrierungsprodukt erhalten wurden (Eintrag 17).

Die prinzipielle Machbarkeit einer schnellen Hydrierung ohne elementaren Wasserstoff bei hohen Temperaturen im Mikrowellenreaktor schien aufgrund der bisherigen Ergebnisse also gesichert.

3.2. Homogene Katalyse: Screening

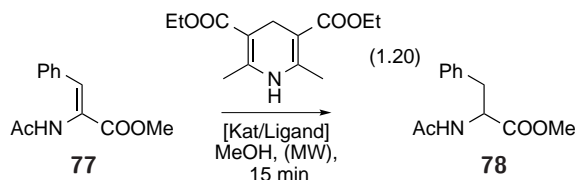
Screening von Metallvorläufern

Im nächsten Schritt galt es nun, insbesondere in Hinblick darauf die Reaktion später asymmetrisch durchführen zu können, einen homogenen Katalysator zu finden. Dazu wurde eine Reihe von Metallvorläufer-Komplexen in Kombination mit diversen Liganden gescreent. Der Fokus lag dabei auf den als Hydrierkatalysatoren bekannten Metalle Rhodium, Iridium und Ruthenium.^[123]

Die im Screening von Rhodium-Komplexen untersuchten Bedingungen sind in Tabelle 19 aufgeführt. Als mögliche (Prä-)Katalysatoren wurden einige bereits vorrätige Rhodium(I)-Komplexe eingesetzt: Der *Wilkinson*-Katalysator (Einträge 1 und 2), $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ mit BINAP als Ligand (Eintrag 3), und $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ ohne und mit BINAP als Ligand (Einträge 4-8). Die erhaltenen Ausbeuten an Hydrierungsprodukt bewegten sich dabei im niedrigen ein- bis zweistelligen Prozentsbereich, die höchste mit 22% ergab der Wilkinson-Komplex bei 130 °C Reaktionstemperatur. Mit $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ konnte erst nach einer Präkomplexierung von Metallvorläufer und Ligand überhaupt Hydrierung beobachtet werden, selbst bei einer deutlichen Erhöhung der Reaktionstemperatur auf die in Methanol maximal möglichen 180 °C bewegten sich die Ausbeuten aber nur in einem Bereich bis zu 10%.

Mit $[\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$ als weiterem Vorläufer fand mit BINAP keine Reaktion statt (Eintrag 10), dafür ergaben sich aber mit dem Ferrocen-basierten Bisphosphin JOSIPHOS (Eintrag 11) und dem BINOL-basierten monodentaten Phosphit (*R*)-**79** (Eintrag 13) Ausbeuten von 35% bzw. 21 %. *i*Pr-DUPHOS lieferte sogar gute 59% Ausbeute (Eintrag 12). Allerdings ergaben sich nur niedrige Enantiomerenüberschüsse von 5-10%. Bei Verwendung von Ameisensäure anstelle des Hantzschesters als weiterer H-Donor (Einträge 14-17) fand mit den gleichen Systemen zwar auch Transferhydrierung statt, aber nur in geringen Umsätzen zwischen 4 und 10%.

Tabelle 19. – Screening von Rhodium-Komplexen als Präkatalysatoren



| Nr. ^a | Kat. | Ligand | T [°C] | 78 [%] | 77 [%] |
|-------------------|---|--|--------|-----------------------|--------|
| 1 | Rh(PPh ₃) ₃ Cl (0.05) | - | 130 | 22 | 42 |
| 2 | Rh(PPh ₃) ₃ Cl (0.05) | - | 180 | 5 | 17 |
| 3 | [Rh(cod)Cl] ₂ (0.025) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 130 | Kein Umsatz | |
| 4 | Rh(cod) ₂ BF ₄ (0.05) | - | 130 | 18 | |
| 5 | Rh(cod) ₂ BF ₄ (0.05) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 130 | Kein Umsatz | |
| 6 ^b | Rh(cod) ₂ BF ₄ (0.05) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 130 | 6 | 94 |
| 7 ^b | Rh(cod) ₂ BF ₄ (0.05) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 155 | 6 | 80 |
| 8 ^b | Rh(cod) ₂ BF ₄ (0.05) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 180 | 10 | |
| 9 ^{b,c} | Rh(cod) ₂ BF ₄ (0.05) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 100 | 3 | |
| 10 ^d | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ (0.04) | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) | 180 | Kein Umsatz | |
| 11 ^d | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ (0.04) | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS (0.05) | 180 | 35 (5-10% <i>ee</i>) | 57 |
| 12 ^d | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ (0.04) | (<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-DUPHOS (0.05) | 180 | 59 (-8% <i>ee</i>) | 37 |
| 13 ^d | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ (0.04) | (<i>R</i>)- 79 (0.05) | 180 | 21 (6% <i>ee</i>) | 58 |
| 14 ^{d,c} | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ (0.04) | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) | 180 | 10 | 67 |
| 15 ^{d,c} | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ (0.04) | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS (0.05) | 180 | 11 | 78 |
| 16 ^{d,c} | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ (0.04) | (<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-DUPHOS (0.05) | 180 | 6 | 80 |
| 17 ^{d,c} | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ (0.04) | (<i>R</i>)- 79 (0.05) | 180 | 4 | 84 |
| 18 ^d | [Rh(cod)Cl] ₂ (0.08) | (<i>R</i>)- 79 (0.10) | 160 | Kein Umsatz | |
| 19 ^d | [Rh(cod)Cl] ₂ (0.08) | (<i>R</i>)- 79 (0.10); AgOTf (0.10) | 160 | 27 | 55 |
| 20 ^d | [Rh(cod)Cl] ₂ (0.04) | (<i>R</i>)- 79 (0.10); AgOTf (0.05) | 160 | 7 (16% <i>ee</i>) | 30 |
| 21 ^d | Rh(cod) ₂ BF ₄ (0.04) | (<i>R</i>)- 79 (0.10) | 160 | 76 (Rac.) | |
| 22 ^{d,e} | Rh(cod) ₂ BF ₄ (0.04) | (<i>R</i>)- 79 (0.10) | 160 | Kein Umsatz | |
| 23 ^{d,e} | [Rh(cod)Cl] ₂ (0.04) | (<i>R</i>)- 79 (0.10); AgOTf (0.5) | 160 | <2 | >80 |

^a Ausbeuten bestimmt per ^qNMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

^b [Rh]/BINAP präkomplexiert

^c Ameisensäure als Wasserstoffdonor

^d 3.00 Äq. H-Donor

^e In DCM statt MeOH

Da chirale, monodentate Phosphinliganden in der Vergangenheit sehr erfolgreich in asymmetrischen, Rhodium-Katalysierten Hydrierungen eingesetzt wurden, wurden noch Versuche mit den ursprünglich von REETZ als Hydrierliganden beschriebenen BINOL-basierten Phosphit **79** durchgeführt.^[149,150] $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ hydrierte dabei erst nach zusätzlicher Aktivierung durch Fällung von Chlorid mit Silbertriflat in geringen Ausbeuten (4% Rh: 7%, 8% Rh: 27%), aber mit einer gewissen asymmetrischen Induktion (16% *ee*, Eintrag 20). $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ ergab mit dem Phosphit-Liganden sogar eine gute Ausbeute von 76% (Eintrag 21), das Produkt wurde aber als Racemat erhalten. In DCM als Lösungsmittel, das in der Literatur für Hydrierungen mit monodentaten Phosphin-Liganden auch als Lösungsmittel zum Einsatz kam, fand hier keine Reaktion statt (Einträge 22 und 23).^[159]

Die Strukturen der Liganden sind in Abbildung 9 gezeigt.

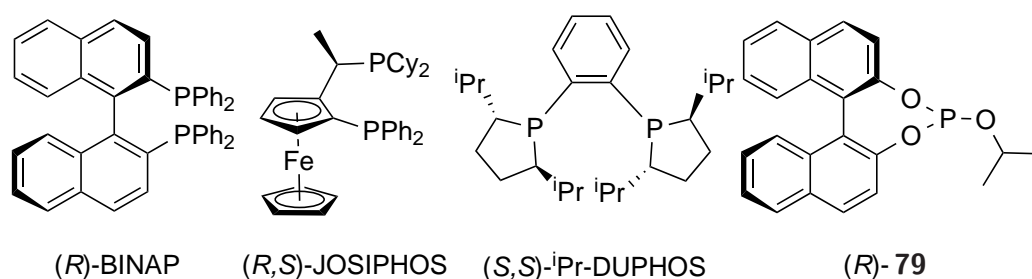
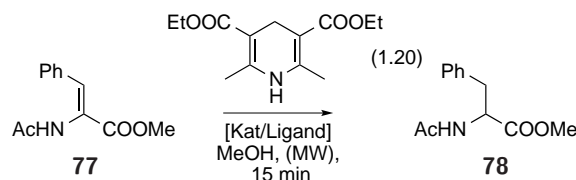


Abbildung 9. – Strukturen der getesteten Liganden

Neben Rhodium wurde auch Iridium(I) in Form von $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ als Katalysatorvorläufer getestet (Tabelle 20). Während bei direktem Mischen von Ir-Komplex und dem

Tabelle 20. – Screening mit $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ als Präkatalysator



| Nr. ^a | Kat. | Ligand | T [°C] | 78 [%] | 77 [%] |
|------------------|--|--|--------|-------------|--------|
| 1 | $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.025) | PPh_3 (0.15) | 130 | Kein Umsatz | |
| 2 ^b | $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.025) | PPh_3 (0.15) | 130 | 12 | 55 |
| 3 ^b | $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.025) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 130 | 21 | 47 |
| 4 ^b | $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.025) | <i>rac</i> -BINAP (0.05); AgOTf (0.05) | 180 | 47 | 0 |
| 5 ^b | $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.025) | <i>rac</i> -BINAP (0.05); AgOTf (0.05) | 170 | 33 | 42 |
| 6 ^b | $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.025) | <i>rac</i> -BINAP (0.05); AgOTf (0.05) | 160 | 33 | 62 |
| 7 ^b | $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.025) | <i>rac</i> -BINAP (0.05); AgOTf (0.05) | 150 | 18 | 67 |

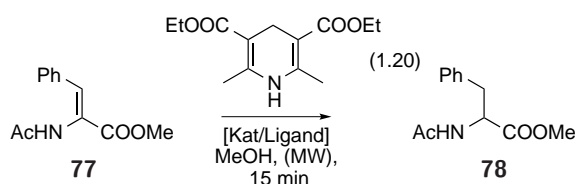
^aAusbeuten bestimmt per *q*NMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan

^bMetall und Ligand präkomplexiert

Liganden Triphenylphosphin noch keine Hydrierung stattfand (Eintrag 1), konnte mit vorheriger Präkomplexierung bei 130 °C Reaktionstemperatur 12% Produkt gefunden werden (Eintrag 2). BINAP als Ligand erhöhte die Ausbeute (Eintrag 3) und durch zusätzliche Aktivierung des Katalysator durch Fällen von Chlorid und Erhöhen der Reaktionstemperatur auf 180 °C konnte die Reaktion zu vollständigem Umsatz gebracht werden (Eintrag 4). Da trotz 100% Umsatz nur 47% Ausbeute erhalten wurden, wurde die Reaktion noch bei niedrigeren Temperaturen wiederholt (Einträge 5-7), ergab dann aber niedrigere Ausbeuten.

Als weiteres Metall wurde Ruthenium als potentieller Katalysator für die Transferhydrierung untersucht (Tabelle 21).

Tabelle 21. – Screening von Rutheniumkomplexen als Präkatalysatoren



| Nr. ^a | Kat. | Ligand | T [°C] | 78 [%] | 77 [%] |
|------------------|--|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| 1 | Ru(PPh ₃)Cl ₂ (0.05) | - | 180 | 75 | - |
| 2 | RuH ₂ (CO)(PPh ₃) ₃ (0.05) | - | 180 | Wenig Umsatz | |
| 3 | Ru(cod)Cl ₂ (0.05) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 180 | 51 | |
| 4 ^b | Ru(cod)Cl ₂ (0.05) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 165 | 63 | |
| 5 ^b | Ru(cod)Cl ₂ (0.05) | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | 150 | 44 | 37 |
| 6 | RuCl(<i>p</i> -Cymol)[(<i>R,R</i>)-Ts-DPEN] (0.05) | | 160 | 20 | |
| 7 | RuCl ₂ [(<i>R</i>)-BINAP][(<i>R,R</i>)-DPEN] (0.05) | | 160 | 53 (40% <i>ee</i>) | |

^aAusbeuten bestimmt per *q*NMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

^bMetall und Ligand präkomplexiert

Bereits zu Beginn konnte mit dem Chlorotriphenylphosphin-Komplex (Eintrag 1) bei 180 °C vollständiger Umsatz und 75% Ausbeute erzielt werden; der Hydridocarbonyltriphenylphosphin-Komplex (Eintrag 2) lieferte hingegen nur wenig Umsatz. Ru(cod)Cl₂ mit BINAP ergab gute Ausbeuten zwischen 44% und 63%, auch bei niedrigeren Reaktionstemperaturen (Einträge 3-5). Der sehr erfolgreich für asymmetrische Transferhydrierungen von Ketonen verwendete *Noyori*-Katalysator^[146] (Eintrag 6) hydrierte zumindest in 20% Ausbeute und der BINAP-Diphenylethylendiamin-Komplex (Eintrag 7) in guten 53% Ausbeute mit einer deutlichen asymmetrischen Induktion von 40% *ee*.^[160]

Zusätzlich wurden zwei Blindexperimente durchgeführt, in denen das Substrat ohne Katalysator mit drei Äquivalenten Hantzschester bzw. Tetralin in Methanol erhitzt wurde (130 bzw. 180 °C). Wie erwartet fand in beiden Fällen keine Reaktion statt.

Screening von Reaktionsbedingungen mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$

Da Ruthenium im ersten Screening die vielversprechendsten Ergebnisse gezeigt hatte, besonders in Kombination mit Phosphinliganden wie BINAP oder PPh_3 , wurde es als Katalysatormetall für die weiteren Versuche zur Transferhydrierung gewählt. Ein weiterer Vorteil von Ruthenium ist der im Vergleich zu Rhodium oder Iridium deutlich niedrigere Preis.⁴

Als Präkatalysator wurde $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$, ein gängiger Rutheniumvorläufer, verwendet, das leicht durch Reaktion von Rutheniumchlorid mit Phellandren zugänglich oder auch kommerziell verfügbar ist.^[162] Um den Komplex durch erhöhte Ionisierung zusätzlich zu aktivieren wurde nach Präkomplexierung von Ruthenium und Ligand (30 min bei 40 °C in MeOH) Chlorid mit Silbertriflat gefällt und vor Zugabe der Edukte AgCl abfiltriert. Die untersuchten Bedingungen sind in Tabelle 22 aufgeführt.

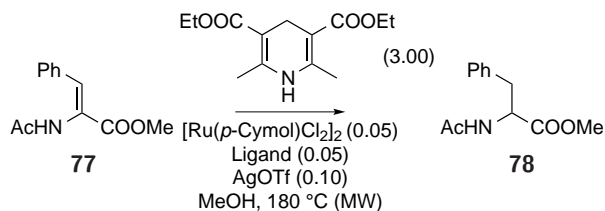
Unter ähnlichen Bedingungen wie zuvor (1.2 Äq. Hantzschester, 15 min, 180 °C) ergaben sich bereits 55 % Ausbeute bei noch 49% vorhandenem Edukt (Eintrag 1). Während eine Verlängerung der Reaktionszeit kein besseres Ergebnis lieferte, konnten durch die Verwendung eines größeren Überschusses Hantzschester vollständiger Umsatz und bis zu 91% Ausbeute erreicht werden (Einträge 2-5). Mit (*R*)-BINAP (Eintrag 4) wurde das Produkt dabei mit einem deutlichen Enantiomerenüberschuss von 57% erhalten und konnte in 70% Ausbeute isoliert werden.

Um ihren Einfluss zu bestimmen, wurden weitere Parameter variiert: Benzoat statt Triflat als Gegenion führte zu einer deutlich verminderten Ausbeute von 41% (Eintrag 6), mit niedrigeren Katalysatorkonzentrationen von 2.5 und 1 mol-% wurden geringere Ausbeuten und niedrigere Enantiomerenüberschüsse beobachtet (Einträge 8 und 9) und bei der Zugabe von 0.5 Äq. Triethylamin als Additiv, das zugesetzt wurde um eventuelle Störeinflüssen von *in situ* gebildeter Brønsted-Säuren wie HOTf auszuschließen, wurden zwar noch akzeptable 60% Produkt erhalten, aber racemisch (Eintrag 10).

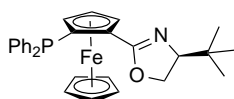
Auch mit diesem Katalysatorsystem wurden weitere Liganden untersucht, keiner der getesteten erwies sich dabei aber als vorteilhafter im Vergleich zu BINAP: Mit JOSIPHOS wurden auch gute 70% Ausbeute erreicht, aber mit niedrigen 10% *ee*, ähnlich wie mit DUPHOS (Einträge 7, 11). Das *p*-Tolyl-BINAP-Derivat lieferte wie zu erwarten ähnliche Resultate wie BINAP, mit leicht verminderter Ausbeute und *ee* (Eintrag 12), während mit dem chiralen Diphenylphosphinoferrocen **80** nur wenig Reaktion beobachtet und racemisches Produkt erhalten wurde (Eintrag 13).

Als weitere mögliche Wasserstoffäquivalente wurden Limonen und α -Phellandren und zum Vergleich Tetralin verwendet. Limonen und Tetralin lieferten mittlere Ausbeuten von 50-60% (Einträge 14-17) wohingegen mit α -Phellandren fast kein Umsatz stattfand (Eintrag 18).

⁴ *Precious Metals Online* 29.07.15: Rutheniumchlorid 5.60 US\$/g, Rhodiumchlorid 40.50 US\$/g, Iridiumchlorid 24.70 US\$/g^[161]

Tabelle 22. – Screening von Reaktionsbedingungen mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ 

| Nr. ^a | Ligand | H-Donor | t [min] | 78 [%] | ee [%] | 77 [%] |
|------------------|--|------------------------------|---------|--------|--------|--------|
| 1 | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | Hantzschester (1.20) | 15 | 55 | - | 49 |
| 2 | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | Hantzschester (1.20) | 30 | 43 | - | 27 |
| 3 | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | Hantzschester (2.00) | 15 | 87 | - | 0 |
| 4 | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) | Hantzschester (3.00) | 30 | 91 | 57 | 0 |
| 5 | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | Hantzschester (3.00) | 15 | 91 | - | 0 |
| 6 ^b | <i>rac</i> -BINAP (0.05) | Hantzschester (3.00) | 15 | 41 | - | 0 |
| 7 | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS | Hantzschester (3.00) | 15 | 80 | 10 | 0 |
| 8 ^c | (<i>R</i>)-BINAP (0.025) | Hantzschester (3.00) | 15 | 75 | 37 | 0 |
| 9 ^d | (<i>R</i>)-BINAP (0.01) | Hantzschester (3.00) | 15 | 50 | 26 | 0 |
| 10 | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) NEt ₃ (0.50) | Hantzschester (3.00) | 15 | 60 | Rac. | 19 |
| 11 | (<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-DUPHOS (0.05) | Hantzschester (3.00) | 15 | 70 | 25 | 0 |
| 12 | (<i>R</i>)-Tol-BINAP (0.05) | Hantzschester (3.00) | 15 | 65 | 45 | 0 |
| 13 | 80 (0.05) | Hantzschester (3.00) | 15 | 25 | Rac. | 40 |
| 14 | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) | Limonen (3.00) | 15 | 66 | 29 | 15 |
| 15 | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) | Limonen (3.00) | 30 | 50 | 19 | 29 |
| 16 | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) | Limonen (3.00) | 60 | 50 | 22 | 38 |
| 17 | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) | Tetralin (3.00) | 15 | 46 | 16 | 41 |
| 18 | (<i>R</i>)-BINAP (0.05) | α -Phellandren (3.00) | 15 | 9 | n.d. | 53 |



80

(*S*)-1-^{*i*}Butyl-2-[(*S_p*)-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]-2-oxazolin

^aAusbeuten bestimmt per *q*NMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

^bChlorid mit AgOBz anstelle AgOTf gefällt

^c2.5 mol-% Ru

^d1 mol-% Ru

Lösungsmittel-Screening mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$

Ein Reaktionsparameter, der bisher nicht betrachtet wurde, war das Lösungsmittel. In einer ersten Studie verschiedener Lösungsmittel (Tabelle 23) stellte sich heraus, dass die Reaktion am besten in polar-protischen Lösungsmitteln verläuft.

Tabelle 23. – Screening verschiedener Lösungsmittel

| Nr. ^a | Lsm. | 78 [%] | ee [%] | 77 [%] |
|------------------|------------------|--------|--------|--------|
| 1 | <i>i</i> PrOH | 70 | 50 | 23 |
| 2 | <i>t</i> BuOH | 65 | 47 | 27 |
| 3 | 2-Methoxyethanol | 85 | 48 | 0 |
| 4 ^b | Dimethoxyethan | 55 | 40 | 45 |
| 5 | THF | 50 | 40 | |
| 6 | Diisopropylketon | 50 | 30-40 | 50 |
| 7 | Propylenglykol | 73 | 53 | |
| 8 | Ethylenglykol | 75 | 53 | |
| 9 ^c | MeOH | 85 | 40 | 10 |
| 10 ^c | EtOH | 72 | 40 | <10 |
| 11 ^c | <i>i</i> PrOH | 65 | 30 | |
| 12 ^c | Propylenglykol | 77 | 50 | |
| 13 ^c | Ethylenglykol | 76 | 51 | |
| 14 ^c | Toluol | 15 | n.d. | |

^a[Ru]/BINAP in MeOH vorkomplexiert, AgOTf zugegeben, filtriert, MeOH entfernt und jew. Lsm. zugegeben; Ausbeuten per *q*NMR (interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan), *ee* durch chirale HPLC bestimmt

^b(*R*)-Tol-BINAP als Ligand

^c[Ru]/Tol-BINAP in EtOH/DCM vorkomplexiert

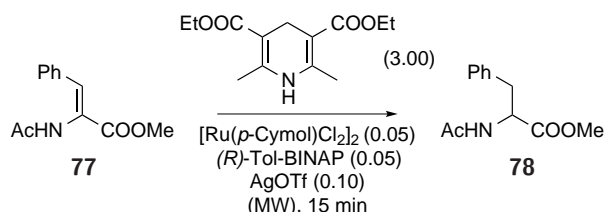
Bei Alkoholen nahmen dabei Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse mit steigender Kettenlänge des Alkylrests leicht ab (Einträge 1 und 2, 8-10). Während im unpolaren Toluol fast keine Reaktion stattfand (Eintrag 13), lagen polar-aprotische Lösungsmittel wie THF, DME und Diisopropylketon (als hoch siedendes Keton) mit Umsätzen von etwa 50% und etwas niedrigerer Enantioselektivität in der Mitte (Einträge 4-6). In Glykolen, i.e. Propylen- und Ethylenglykol sowie 2-Methoxyethanol, konnten ähnlich gute Ausbeuten und Stereoselektivitäten wie in Methanol erzielt werden. Da sich mit letzterem aber die Analytik deutlich schneller und simpler gestaltete (Einfaches Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum im Gegensatz zu wässriger Aufarbeitung und Extraktion), wurde Methanol für weitere Versuche als Standard-Lösungsmittel beibehalten. Während

die Reaktionen in Methanol (Sdp. 65 °C) bei 160 °C unter einem Druck von bis zu 18.4 bar stattfanden, baute sich in den Reaktionen in Glykolen (z.B. Propylenglykol: Sdp. 188 °C) im Reaktionsgefäß kein messbarer Überdruck auf. Daraus lässt sich schließen, dass die Resultate der Transferhydrierung, wenn überhaupt, nur eine sehr geringe Druckabhängigkeit aufweisen.

Weiteres Screening von Reaktionsbedingungen mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$

Abschließend für das Ruthenium-*p*-Cymol-System sollte noch der Einfluss der bisher fixen Parameter der Reaktion untersucht werden (Tabelle 24). So stellte sich heraus, dass die Reaktionstemperatur auf 160 °C gesenkt werden konnte, ohne das Resultat (ca. 80% Ausbeute, ca. 50% *ee*, vollst. Umsatz) merkbar zu verändern (Einträge 1-3). Auch Cyclooctadienylruthenium(II)chlorid wurde noch einmal als Katalysatorvorläufer verwendet (Einträge 4-6), lieferte aber leicht schlechtere Ergebnisse. Auch in Abwesen-

Tabelle 24. – Weiteres Screening mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$



| Nr. ^a | T [°C] | Parameter | 78 [%] | <i>ee</i> [%] | 77 [%] |
|------------------|--------|---|--------|---------------|--------|
| 1 | 180 | - | 82 | 47 | 0 |
| 2 | 170 | - | 79 | 51 | 0 |
| 3 | 160 | - | 80 | 53 | 0 |
| 4 | 180 | $\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2$ (0.05) | 53 | 42 | 31 |
| 5 | 150 | $\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2$ (0.05) | 70 | 49 | 16 |
| 6 | 140 | $\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2$ (0.05) | 75 | 46 | 25 |
| 7 | 180 | Ohne H-Donor | 30 | Rac. | 50 |
| 8 | 180 | Ohne H-Donor, 30 min | 48 | Rac. | 50 |
| 9 | 160 | Keine Präkomplexierung | 76 | 44 | |
| 10 | 160 | Keine Präkomplexierung; ohne AgOTf | 59 | 48 | |
| 11 | 180 | Keine Präkomplexierung; in DME | 83 | 48 | 7 |
| 12 | 160 | Keine Präkomplexierung; in Propylenglykol | 71 | 60 | 6 |
| 13 | 160 | Keine Präkomplexierung; ohne AgOTf; in Propylenglykol | 56 | n.d. | |

^aAusbeuten bestimmt per $^1\text{H-NMR}$, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

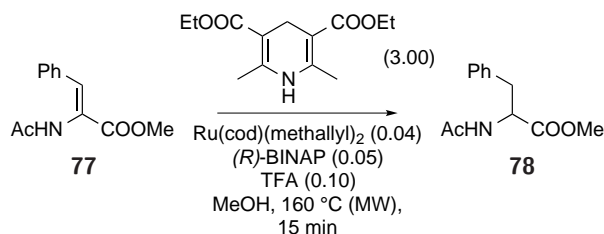
heit eines Wasserstoff-Donors fand eine racemische Hydrierung statt (Einträge 7 und 8), in der vermutlich das Lösungsmittel selber als Reduktionsmittel diente. Diese Reaktion konnte zwar auch als Hintergrundreaktion der asymmetrischen Hydrierung in Gegenwart

eines H-Donors nicht ausgeschlossen werden, da sie aber deutlich langsamer zu verlaufen scheint (bei 180 °C, d.h. ungefähr viermal schnellere Reaktion als bei 160 °C, ergab sie 30% Hydrierung) wurde dies nicht für problematisch befunden. Interessanterweise stellte sich auch heraus, dass die bis dahin immer durchgeführte Präkomplexierung von Metallvorläufer und chiralem Ligand nicht nötig war und eine *in situ*-Bildung des Katalysators gleiche Resultate ergab (Einträge 9, 11, 12). Dies galt ebenso bei Verwendung von DME und Propylenglykol als Lösungsmittel. Der Verzicht auf Fällung von Chlorid mit AgOTf führte allerdings sowohl in Methanol als auch in Propylenglykol zu einem niedrigeren Umsatz (Einträge 10, 13). In zwei weiteren Versuchen andere Gegenionen als Triflat einzusetzen (Tetraphenylborat als großes, nicht koordinierendes Anion, sowie Benzoat; in Propylenglykol als Lösungsmittel) konnte keine auswertbaren Resultate erhalten werden.

Somit war mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2/(\text{Tol})\text{-BINAP}/\text{AgOTf}$ in Methanol oder Propylenglykol ein relativ gutes System gefunden, das das geplante Ziel einer schnellen und einfachen, asymmetrischen Hydrierung unter hohen Temperaturen im Mikrowellenreaktor erfüllte. Insbesondere war die Realisierbarkeit einer solchen Reaktion gezeigt.

Screening mit $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ als Metallvorläufer

Da auch $\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2$ in Kombination mit Silbertriflat gute Eigenschaften Transferhydrierungskatalysator gezeigt hatte, d.h. vermutlich ein kationischer Ruthenium-COD-Phosphin-Komplex die katalytisch aktive Spezies bildet, wurde als weiterer Präkatalysator der Bis(methallyl)-Komplex $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ getestet. Neben der Tatsache, dass dieser leicht durch Reaktion von $\text{Ru}(\text{cod})\text{Cl}_2$ mit einem Methylallyl-Grignard zugänglich ist, sprach vor allem die Basizität der Methallyl-Liganden dafür.^[163] Diese sollten sich leicht durch Säurezugabe abspalten und somit ein kationischer Ruthenium-Komplex erhalten lassen. Das jeweilige Gegenion wäre dann durch die Wahl der Säure sehr einfach zu bestimmen und zu variieren. Die ersten Versuche, Bedingungen zur Transferhydrierung mit $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ zu finden, sind in Tabelle 25 zusammengefasst. Nur mit dem Rutheniumkomplex und Ligand (Eintrag 1) ergab sich noch kein Umsatz. Erst durch Säurezugabe konnte wie geplant der Katalysator aktiviert und eine Reaktion erreicht werden. Mit Trifluoressigsäure wurden im ersten Versuch bereits reproduzierbar 90% Hydrierungsprodukt bei vollständigem Umsatz mit einem Enantiomerenüberschuss von 60% erhalten. (Einträge 2 und 3) Eine Reihe von weiteren Säuren (HOTf, Benzoesäure, Trichloressigsäure und wässrige HBr) lieferte schlechtere Ergebnisse in Form von niedrigeren Umsätzen und Selektivitäten (Einträge 4-7). Am Besten reagierte noch Trifluormethansulfonsäure (Eintrag 4), die eine ähnliche Enantioselektivität aber eine niedrigere Ausbeute als TFA ergab. Das optimale Verhältnis von Säure zu Rutheniumvorläufer schien bereits mit 2:1 gefunden, wie weitere Experimente mit höherer TFA-Konzentration ergaben (Einträge 8-10). Verließ die Reaktion mit 0.50 Äquivalenten noch im Prinzip gleich, wurden mit 1.00 Äquivalent Säure ein leicht und mit 3.00 Äquivalenten Säure ein deutlich niedrigerer Enantiomerenüberschuss gefunden. Bei der Reaktionstemperatur war zwar noch ein Absenken auf 150 °C möglich – erst bei 140 °C und 130 °C wurde

Tabelle 25. – Screening der Reaktionsbedingungen mit Ru(cod)(methallyl)₂

| Nr. ^a | T [°C] | [Ru] [mol-%] | Säure | 78 [%] | ee [%] | 77 [%] |
|------------------|-----------|-----------------|---------------------|-------------|-----------|-----------|
| 1 ^b | 160 | 5 | - | Kein Umsatz | | |
| 2 | 160 | 5 | TFA (0.10) | 90 | 60 | 0 |
| 3 ^c | 160 | 5 | TFA (0.10) | 89 | - | 0 |
| 4 | 160 | 5 | HOTf (0.10) | 79 | 58 | |
| 5 | 160 | 5 | Benzoessäure (0.10) | 63 | 56 | 29 |
| 6 | 160 | 5 | TCA (0.10) | 63 | 53 | 28 |
| 7 | 160 | 4 | HBr (aq.) (0.10) | 44 | 26 | |
| 8 | 160 | 4 | TFA (0.50) | 82 | 62 | <5 |
| 9 | 160 | 4 | TFA (1.00) | 90 | 52 | 0 |
| 10 | 160 | 4 | TFA (3.00) | 83 | 36 | n.d. |
| 11 | 150 | 4 | TFA (0.10) | 90 | 55 | |
| 12 | 140 | 4 | TFA (0.10) | 75 | 57 | |
| 13 | 130 | 4 | TFA (0.10) | 61 | 62 | |
| 14 | 160 | 3 | TFA (0.06) | 60 | 50 | Spuren |
| 15 | 160 | 2 | TFA (0.06) | 95 | 54 | Spuren |
| 16 | 160 | 1 | TFA (0.04) | 93 | 46 | Spuren |
| 17 | 160 | 8 | TFA (0.20) | 81 | 50 | Spuren |
| 18 ^d | 160 | 4 | - | 28 | n.d. | 60 |
| 19 ^d | 160 | 4 | TFA (0.10) | 84 | 59 | 0 |

^aAusbeuten bestimmt per ^qNMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

^b[Ru]/BINAP 1h bei 40 °C vorkomplexiert

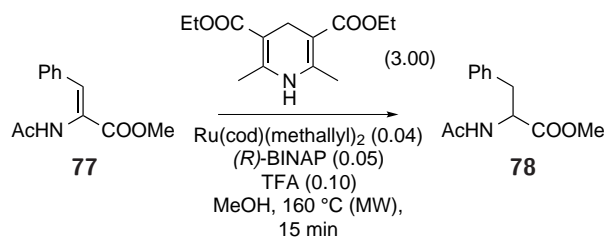
^crac-BINAP

^d(*R*)-Tol-BINAP (0.05) anstelle BINAP

kein vollständiger Umsatz mehr erreicht – da aber der *ee* mit jeweils ca. 60% nicht von der Temperatur abhängig zu sein schien wurde sie im weiteren Verlauf bei 160 °C belassen, um vollständigen Umsatz sicherzustellen (Einträge 11-13). Mit 2 mol-% Ruthenium wurden gleiche Ergebnisse wie mit 5 mol-% erzielt (Eintrag 15), erst bei 1% Ruthenium sank der erhaltene Enantiomerenüberschuss. Im Umkehrschluss wurde allerdings mit höherer Beladung (8% Ru) kein höherer *ee* erreicht (Eintrag 17). Da die einzuwiegenden Mengen an Substanz im Screening-Maßstab bei 2 mol-% Ruthenium aber sehr klein und daher stark fehleranfällig wurden, wurden 4 mol-% Ruthenium beibehalten. Generell wurden TFA und Ligand in leichten Überschuss zum Rutheniumvorläufer eingesetzt, um dessen vollständige Reaktion sicherzustellen. Die Toly-substituiertes BINAP ergab ähnliche Ergebnisse wie BINAP, insbesondere den gleichen Enantiomerenüberschuss (Einträge 18-19). Bei geringen Umsätzen (z.B. Eintrag 17) konnte häufig der Enantiomerenüberschuss nicht mehr direkt aus der Reaktionsmischung bestimmt werden, da in der HPLC dann der Peak des nicht umgesetzten Edukts mit einem der Produktpeaks überlagert war.

Eine Reihe von Blindproben ergab zunächst erwartbare Ergebnisse (Tabelle 26). Ohne

Tabelle 26. – Blindproben und Screening zur Vorkomplexierung mit Ru(cod)(methallyl)₂



| Nr. ^a | Bedingungen | 78 | <i>ee</i> | 77 |
|------------------|--|-------------|-----------|----|
| 1 | Nur [Ru]/TFA | 81 | Rac. | |
| 2 | Nur TFA | Kein Umsatz | | |
| 3 | Nur BINAP | Kein Umsatz | | |
| 4 | Nur BINAP/TFA | Kein Umsatz | | |
| 5 | Nur [Ru]/BINAP | 21 | 30 | 57 |
| 6 | Nur [Ru] | 35 | - | 55 |
| 7 | Ohne Hantzschester | 85 | Rac. | 8 |
| 8 | [Ru]/BINAP/TFA 1h 40 °C | 88 | 54 | |
| 9 | [Ru]/BINAP 1h 55 °C | 87 | 60 | |
| 10 | [Ru]/BINAP/TFA 5 min MW 100 °C in DCM | 80 | 60 | |
| 11 | Nur [Ru]/BINAP 5 min MW 100 °C | 14 | 56 | 78 |

^a Ausbeuten bestimmt per ^qNMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

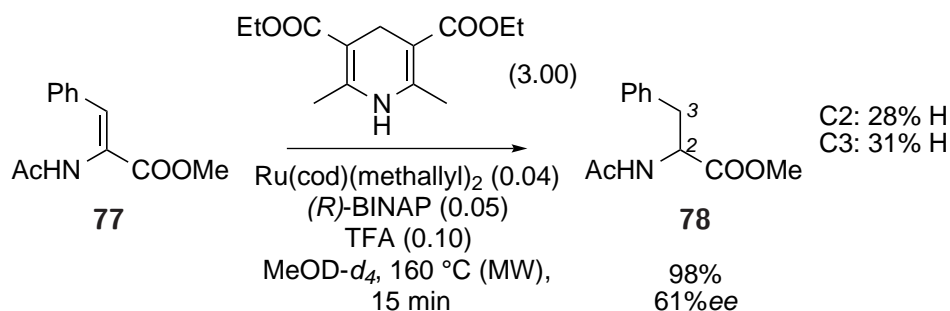
Ruthenium wurde in keiner Reaktion Umsatz erzielt (Einträge 2-4). Da allerdings auch in Reaktionen ohne BINAP bzw. ohne BINAP und TFA (Einträge 1 und 6) sowie ohne

Reduktionsmittel (Eintrag 7) eine (racemische) Hydrierung stattfand wurden Ruthenium und BINAP bzw. Ruthenium, BINAP und TFA in mehreren Varianten vorkomplexiert (Einträge 8-11), um diese potentiellen Nebenreaktionen auszuschließen. In allen Fällen wurde dabei aber die gleiche Enantioselektivität und Reaktivität erreicht, sodass das *in situ*-Katalysatorsystem weiter beibehalten wurde.

Nebenreaktionen aufgrund überschüssiger Trifluoressigsäure sollten ebenso als Störfaktor ausgeschlossen werden, da Brønstedtsäure-katalysierte Transferhydrierungen in der Literatur bekannt sind (beispielsweise berichtete die Gruppe um RUEPING über eine Brønstedtsäure-katalysierte Transferhydrierung mit Hantzschester von Chinolinen).^[164,165] Dazu wurde die Modellreaktion in Gegenwart von nicht koordinierenden Basen durchgeführt, welche nach Mischen von Rutheniumvorläufer, Ligand und TFA zur Reaktion zugegeben wurden. Während mit 10 mol-% DBU die Reaktion insgesamt inhibiert wurde (39% Ausbeute, *ee* nicht bestimmt) konnte mit sterisch sehr gehinderten 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (10 mol-%) das bisherige Ergebnis gut reproduziert werden (91% Ausbeute, 58% *ee*). Bei Zugabe eines ganzen Äquivalents Base wurde zwar immer noch vollständiger Umsatz erhalten, allerdings mit fast keiner Enantioselektivität (9% *ee*).

Im Vergleich zur Durchführung an Luft ergab eine Reaktion unter Argon keinen signifikanten Unterschied. Insbesondere besaß das Produkt den gleichen Enantiomerenüberschuss (61% *ee*). Die Reaktionsmischung wurde dabei durch Durchleiten von Argon entgast, das Mikrowellenvial unter Argon verschlossen und zügig in den Reaktor gegeben (die verwendeten Vials sind bei Normaldruck nicht gasdicht).

In einem Versuch wurde die Standardreaktion in deuteriertem Lösungsmittel wiederholt (Schema 41).

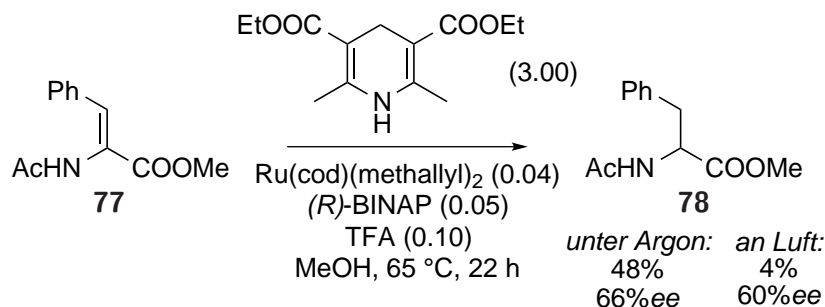


Schema 41 – Transferhydrierung in deuteriertem Methanol

Ausbeute und Enantiomerenüberschuss des Hydrierungsproduktes ließen sich dabei reproduzieren. Interessanterweise waren sowohl C2 als auch C3 gleichermaßen zu ca. 70% deuteriert, obwohl zunächst zu erwarten gewesen wäre, dass C3 aufgrund des im Edukt vorhandenen Protons zu mindestens 50% nicht deuteriert sein sollte. Dieses Resultat und

der hohe Deuterierungsgrad insgesamt – trotz Verwendung des normalen, nicht deuterierten Hantzschesters als Reduktionsmittel – deuten auf einen reversiblen Schritt unter Beteiligung des Lösungsmittels im Mechanismus hin.

Die Transferhydrierung ließ sich auch außerhalb der Mikrowelle unter konventionellem Erhitzen im Schlenkrohr realisieren (Schema 42). In zwei Experimenten wurden jeweils zunächst $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$, (*R*)-BINAP und TFA für 30 min bei 65 °C in MeOH gerührt und anschließend mit Substrat und Hantzschester im geschlossenen Schlenk für 22 h auf 65 °C erhitzt, einmal unter Argon und einmal an Luft.

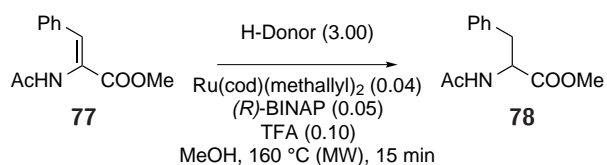


Schema 42 – Transferhydrierung unter konventionellem Erhitzen im Schlenkrohr

Die Reaktion unter Argon ergab 48% Hydrierungsprodukt mit 66% *ee*, bei 43% nicht umgesetzten Edukt, während an Luft nur 4% Ausbeute und 90% noch vorhandenes Edukt erhalten wurden. Das Produkt wies aber ebenso 60% *ee* auf. Zum einen konnte hier bestätigt werden, dass die Enantioselektivität der Reaktion nicht signifikant von der Reaktionstemperatur abhängt, da bei 65 °C gleiche Enantiomerenüberschüsse wie bei der um fast 100 °C höheren Standard-Temperatur erzielt wurden. Zum anderen deutet der stöchiometrische Verlauf der Reaktion an Luft (*turnover number* von genau 1) auf eine Luftempfindlichkeit des Katalysators hin. Hier scheint sich die Durchführung der Hydrierung im Mikrowellenreaktor als klarer Vorteil zu erweisen: Sowohl die kurze Reaktionszeit als auch der hohe Druck im Reaktionsgefäß, d.h. die Sättigung der Atmosphäre im Vial mit Lösungsmittel und Verringerung des Sauerstoffanteils, könnten verhindern, dass der Katalysator zu einer nicht aktiven Spezies reagiert.

Zusätzlich zu den bereits für das $\text{Ru}(p\text{-Cymol})$ -System untersuchten Wasserstoffdonoren wurden weitere Verbindungen auf ihr Eignung als Reduktionsäquivalent getestet (Tabelle 27). Die Sterik des verwendeten Hantzschesters scheint keine große Rolle zu spielen – der Methyl- anstelle des Ethylester ergab identische Ausbeute und *ee* (Eintrag 1) – zu große Substituenten erwiesen sich aber als hinderlich; der *tert*-Butylester ergab etwas niedrigere Ausbeute und Enantiomerenüberschuss (Eintrag 3). Im Gegensatz zur Pd/C-katalysierten Reaktion erwies sich Tetralin für das $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ -System als ungeeignet, da mit ihm nur geringe Umsätze und racemisches Produkt erhalten wurden (Eintrag 2). Ebenso geringe Umsätze ergaben auch Succinylsuccinat (Einträge 4-6) – auch

Tabelle 27. – Studie verschiedener Wasserstoffdonoren in der Transferhydrierung



| Nr. ^a | H-Donor | 78 | ee | 77 |
|------------------|--|-------------|------|----|
| 1 | Methyl-Hantzschester | 93 | 60 | |
| 2 | Tetralin | 22 | Rac. | 60 |
| 3 | <i>tert</i> -Butyl-Hantzschester ^b | 72 | 46 | |
| 4 | Succinylsuccinat | 12 | n.d. | |
| 5 | Succinylsuccinat ^c | 15 | n.d. | |
| 6 | Succinylsuccinat ^d | 19 | n.d. | |
| 7 | HCOOH (4.5)/NEt ₃ (3.0) | 41 | 31 | 42 |
| 8 | HCOOH | 80 | 60 | 0 |
| 9 | Na ₂ S ₂ O ₄ ^e | Kein Umsatz | | |
| 10 | Glyoxal (40% aq.) | 16 | 18 | 30 |
| 11 | Oxalsäure | Kein Umsatz | | |
| 12 | Glyoxalsäure-Hydrat | Kein Umsatz | | |
| 13 | Glyoxaltrimer-Hydrat | Kein Umsatz | | |
| 14 | HCOOH/NEt ₃ -Azeotrop (5:2) | 60 | 46 | |

^aAusbeuten bestimmt per *q*NMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

^bGemisch aus Hantzsch-Ester und oxidiertem Hantzsch-Pyridin

^c45 min Reaktionszeit

^d200 °C Reaktionstemperatur

^eIn 0.5 mL H₂O

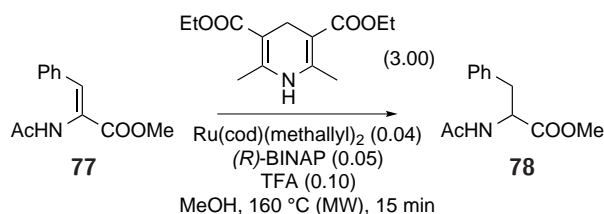
bei höherer Reaktionstemperatur oder -zeit – sowie Glyoxal (Eintrag 10), wobei in diesen Fällen die Enantiomerenüberschüsse aufgrund des geringen Umsatzes nicht bestimmt werden konnten. Keine Hydrierung fand mit Natriumditionit, Oxalsäure, Glyoxalsäure sowie dem Glyoxal-Trimer statt (Einträge 9, 11-13). Eine *in situ* gebildete Mischung aus Ameisensäure/Triethylamin 5:2 (Eintrag 7) ergab mittleren Umsatz (41% Ausbeute, 42% Edukt) und Enantiomerenüberschuss (31% *ee*), die durch Verwendung eines im Vorfeld hergestellten HCOOH:NEt₃-Azeotrops (5:2) noch etwas erhöht werden konnten (60%, 46% *ee*, Eintrag 14). Reine Ameisensäure als Wasserstoffäquivalent ergab sogar die gleiche Enantioselektivität wie die Reaktion mit Hantzschester von 60%, die niedrigere Ausbeute von 80% trotz vollständigem Umsatz weist aber auf einen unselektiveren Reaktionsverlauf mit mehr Nebenreaktionen hin (Eintrag 8).

Lösungsmittel-Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂

Auch für das Ru(cod)(methallyl)₂-System waren noch verschiedene Lösungsmittel zu untersuchen. Im polar-protischen Trifluorethanol wurden eine mittlere Ausbeute von 68% mit niedrigen 20% *ee*, in *tert*-Butanol sogar fast gar kein Umsatz erhalten (Einträge 1, 2). Eventuell könnte ein (Redox-)Schritt unter Beteiligung des Lösungsmittels auch eine Rolle in der asymmetrischen Reaktion spielen, nachdem bereits gezeigt wurde, dass auch in Abwesenheit eines Wasserstoffdonors eine Hydrierung möglich ist. Dazu passt auch, dass ebenso wie beim Ru(*p*-Cymol)-System in Propylenglykol die gleiche Reaktivität und Selektivität wie in Methanol erreicht wurden (Eintrag 12). Auch hier wurde aufgrund der einfacheren Aufarbeitung und Analytik weiterhin Methanol als Lösungsmittel präferiert. In polar-aprotischen Lösungsmitteln wurden hier geringe (DME, Einträge 9-11) bis gar keine Umsätze (Dioxan, Dioxan/Wasser, Einträge 16, 17) beobachtet, im apolaren Toluol konnten auch mit Vorkomplexierung des Katalysators und deutlich höheren Reaktionstemperaturen nur 9-14% Ausbeute erhalten werden (Einträge 20-22). Auch bei Verwendung des Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrops wurden in Toluol nur 18% Hydrierungsprodukt mit 33% *ee* gefunden (Eintrag 19). In Dioxan konnte dadurch zumindest etwas Hydrierung ermöglicht werden, dafür aber mit guter Enantioselektivität (60% *ee*, Eintrag 18).

Nachdem in der Literatur auch Rutheniumkatalysierte, asymmetrische Transferhydrierungen in Wasser bekannt waren, sollte Wasser auch hier als Lösungsmittel getestet werden (Einträge 3-8).^[166] Tatsächlich konnte auch Hydrierung beobachtet werden, unter einer Reihe von verschiedenen Bedingungen (mit und ohne Vorkomplexierung in organischem Lösungsmittel, erhöhte Reaktionstemperatur, -zeit, Zusatz von Acetonitril zur Verbesserung der Löslichkeit der organischen Substanzen) konnte aber als beste Ausbeute nur 52% sowie als bester Enantiomerenüberschuss 48% erreicht werden.

In einem anderen Artikel hatten DARSEs *et al.* über eine enantioselektive Synthese von α -Aminosäureestern durch Rhodiumkatalysierte 1,4-Addition und enantioselektiver Protonierung mittels Zugabe einer Protonenquelle berichtet.^[167] Der Einsatz eines vergleichbaren Systems (Toluol als Lösungsmittel, Guajacol als Protonenquelle) führte hier aber

Tabelle 28. – Screening von Lösungsmitteln mit Ru(cod)(methallyl)₂

| Nr. ^a | Lsm. | 78 | ee | 77 | Bedingungen |
|------------------|------------------------------------|-------------|------|----|---|
| 1 | CF ₃ CH ₂ OH | 68 | 20 | 30 | - |
| 2 | ^t BuOH | 10 | n.d. | 60 | - |
| 3 | H ₂ O | 27 | n.d. | 54 | - |
| 3 | H ₂ O | 17 | 48 | 17 | 200 °C |
| 4 | H ₂ O | 44 | 28 | | 45 min |
| 5 | H ₂ O | 52 | n.d. | 42 | Vorkomplexierung: 5 min/100 °C in DCM |
| 6 | H ₂ O | 24 | n.d. | 38 | Vorkomplexierung: 5 min/100 °C in DCM; 45 min |
| 7 | H ₂ O | 29 | n.d. | 18 | Vorkomplexierung: 5 min/100 °C in DCM; 200 °C |
| 8 | H ₂ O/MeCN 4:1 | 12 | n.d. | 70 | - |
| 9 | DME | 28 | n.d. | 36 | - |
| 10 | DME | 28 | n.d. | 65 | Vorkomplexierung: 20 min/60 °C |
| 11 | DME | 28 | n.d. | 66 | Vorkomplexierung: 20 min/60 °C; 45 min |
| 12 | Propylenglykol | 94 | 64 | 0 | - |
| 13 | Toluol | 10 | n.d. | | + 1 Äq. 2-Methoxyphenol |
| 14 | Toluol | 25 | n.d. | | + 1 Äq. 2-Methoxyphenol; 250 °C |
| 15 | Toluol | 13 | n.d. | | + 1 Äq. 2-Methoxyphenol; 60 min |
| 16 | Dioxan | Kein Umsatz | | | |
| 17 | Dioxan/H ₂ O 10:1 | Kein Umsatz | | | |
| 18 | Dioxan | 17 | 60 | 65 | HCOOH:NEt ₃ 5:2 als H-Donor |
| 19 | Toluol | 18 | 33 | 54 | HCOOH:NEt ₃ 5:2 als H-Donor |
| 20 | Toluol | 11 | n.d. | 65 | Vorkomplexierung: 5 min/100 °C |
| 21 | Toluol | 9 | n.d. | 60 | Vorkomplexierung: 5 min/100 °C; 200 °C |
| 22 | Toluol | 14 | n.d. | 40 | Vorkomplexierung: 5 min/100 °C; 240 °C |

^aAusbeuten bestimmt per ^qNMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

nicht zum gewünschten Erfolg. Als bestes Ergebnis wurden 25% Ausbeute bei einer Reaktionstemperatur von 250 °C erreicht (Einträge 13-15).

Liganden-Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer

Nachdem sich bisher axial-chirale Biarylphosphine als selektivste und reaktivste Liganden in der Transferhydrierung gezeigt hatten, wurden diverse weitere, kommerziell erhältliche Verbindungen aus dieser Klasse sowie andere chirale Bisphosphine als Liganden eingesetzt (Tabelle 29). Die Grundstrukturen der verschiedenen Ligandtypen sind in Abbildung 10 gezeigt.

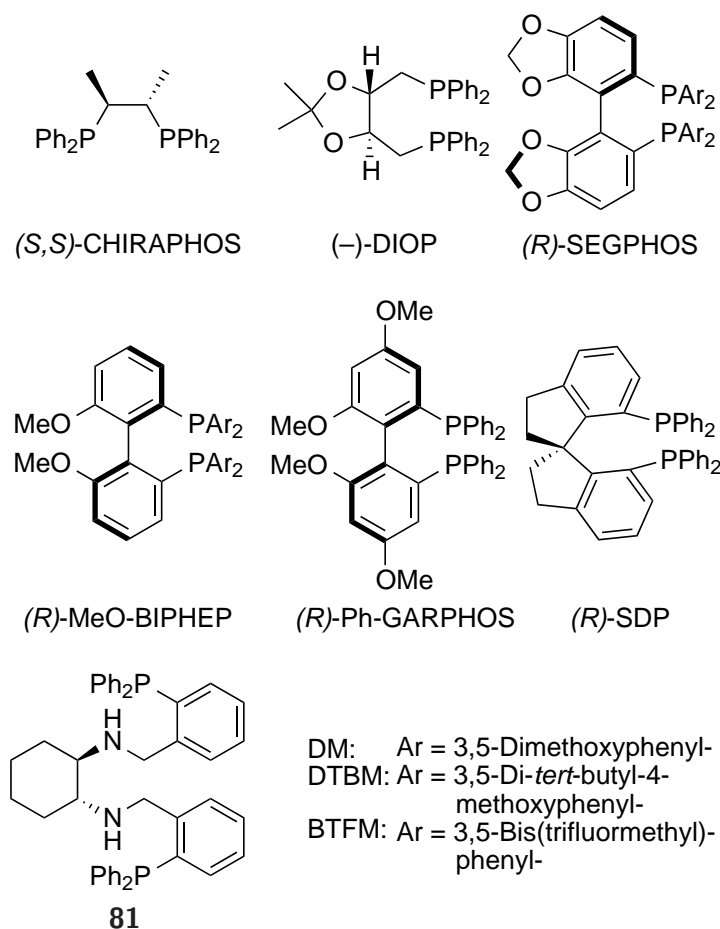


Abbildung 10. – Strukturen von in der Transferhydrierung untersuchten Liganden

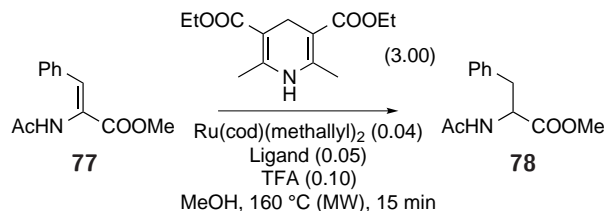
Wie zuvor beim Ru(*p*-Cymol)-System lieferten der DUPHOS- und JOSIPHOS-Ligand zwar akzeptable Ausbeuten an Hydrierungsprodukt (71 bzw. 59 %), aber nur mit geringem bis gar keinem Enantiomerenüberschuss. Ein weiterer Versuch JOSIPHOS mit

HBr zu kombinieren führte zu nur 38% racemischem Produkt (Einträge 1-3). Der TsDPEN-Ligand erwies sich mit 14% Ausbeute (83% nicht umgesetztes Edukt) als nicht effektiv, auch in Propylenglykol als Lösungsmittel wurde nur ein geringfügig höherer Umsatz beobachtet (Einträge 4, 5). Das gleiche Resultat mit 25% Hydrierung ergab das Isopropyl-BINOL-Phosphit (*R*)-**79**. Etwas höhere Ausbeuten von 40-60% je nach Reihenfolge der *in situ*-Katalysatorbildung konnte durch die Kombination von (*R*)-BINOL und (*R*)-BINAP erzielt werden (Einträge 7, 8). Der Enantiomerenüberschuss konnte aber in allen diesen Fällen nicht bestimmt werden. Auch chirale Alkylbisphosphine wie CHIRAPHOS (42% bzw. 70% mit Ameisensäure) und DIOP (70%) hydrierten zwar in mittleren bis guten Ausbeuten, aber mit fast keiner Enantioselektivität (Einträge 9-11). Mit dem Cyclohexandiamin-Derivat (*R*)-**81** (Eintrag 12) fand nur wenig Reaktion statt (9% Hydrierungsprodukt). Erst mit axial-chiralen Biarylphosphinen konnten interessante Resultate erzielt werden (Einträge 13-22). Hier erschienen zwei prinzipielle Trends ersichtlich. Zum einen: Eine Erhöhung der sterischen Hinderung des Liganden führte zu einer höheren Enantioselektivität. Xyl-BINAP lag mit 64% *ee* leicht höher als BINAP, DM-SEGPHOS mit 70% *ee* im Vergleich zu SEGPHOS mit 68% ebenso und Xyl-MeO-BIPHEP ergab im Vergleich zu MeO-BIPHEP einen um 12 Prozentpunkte höheren *ee*. Auch der sterisch gespannte *spiro*-Ligand SDP ergab einen guten Enantiomerenüberschuss von -66% (die bevorzugte Bildung des anderen Enantiomers lässt sich durch die Inversion der Prioritäten am chiralen Zentrum erklären: bei (*R*)-SDP zeigt der obere Phenyl-Rest nach hinten, bei den anderen (*R*)-Liganden zeigt das obere Arylsystem nach vorne). Dazu passt auch dass die Liganden mit größerem Biaryl-Rückgrat BINAP und SEGPHOS im Vergleich zu den BIPHEP und GARPHOS-Liganden höhere *ees* ergaben. Ein zu großer sterischer Anspruch, zumindest der Arylsubstituenten am Phosphin behinderte allerdings die Reaktion. Sowohl mit Di-*tert*-Butyl-Methoxy-SEGPHOS als auch DTBM-MeO-BIPHEP wurden nur geringe Ausbeuten (20% bzw. 12%) und Enantiomerenüberschüsse (26%/16%) gefunden. Für die Reaktivität und Ausbeute scheint als zweiter Trend ein elektronenreicher Ligand vorteilhaft zu sein. Die SEGPHOS und MeO-BIPHEP-Liganden ergaben höhere Ausbeuten als die BINAP-Derivate, die höchste Ausbeute mit 93% wurde mit dem vierfach Methoxy-substituierten GARPHOS-Liganden erzielt. Dazu passend lieferte der elektronenärmere Bis(trifluormethyl)-GARPHOS nur 48% Produkt mit 42% *ee*.

Für einen guten Liganden ist also ein Feintuning von hohem aber nicht zu großen sterischen Anspruch besonders des Aryl-Backbones und hoher Elektronendichte erforderlich. Da (*R*)-SEGPHOS von den untersuchten Liganden die beste Kombination aus Ausbeute und Enantioselektivität lieferte, wurde er auch in der Reaktion mit Ameisensäure als H-Donor (Eintrag 23) und in Propylenglykol als Lösungsmittel (Eintrag 24) untersucht. Die Enantiomerenüberschüsse waren hier mit 62% leicht geringer, in Propylenglykol wurde überraschenderweise eine deutlich niedrigere Ausbeute von nur 57% erhalten.

Zuletzt wurde noch eine vollkommen andere Ligandklasse, nämlich *N*-heterozyklische Carbene, getestet. Die Gruppe um GLORIUS hatte in der Vergangenheit Ruthenium-NHC-katalysierte, asymmetrische Transferhydrierungen von Heterozyklen beschrieben.^[168,169] Während in THF und Toluol unter den bisherigen Standardbedingungen kein Umsatz

Tabelle 29. – Screening von Liganden mit Ru(cod)(methallyl)₂



| Nr. ^a | Ligand | 78 | ee | 77 | Besondere Bed. |
|------------------|--|-------------|------|----|----------------------|
| 1 | (<i>S,S</i>)- ⁱ Pr-DUPHOS | 71 | Rac. | - | - |
| 2 | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS | 59 | 10 | - | - |
| 3 | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS | 38 | Rac. | - | HBr statt TFA |
| 4 | Ts-DPEN | 14 | n.d. | 83 | - |
| 5 | Ts-DPEN | 26 | n.d. | 47 | In Propylenglykol |
| 6 | (<i>R</i>)- 79 | 25 | n.d. | 62 | - |
| 7 | (<i>R</i>)-BINOL/(<i>R</i>)-BINAP | 40 | n.d. | 45 | [Ru]/BINOL vorkompl. |
| 8 | (<i>R</i>)-BINOL/(<i>R</i>)-BINAP | 67 | n.d. | 28 | [Ru]/BINAP vorkompl. |
| 9 | (-)-DIOP | 70 | 4 | - | - |
| 10 | (<i>S,S</i>)-CHIRAPHOS | 42 | 9 | 30 | - |
| 11 | (<i>S,S</i>)-CHIRAPHOS | 70 | 6 | 0 | HCOOH als H-Donor |
| 12 | (<i>R</i>)- 81 | 9 | n.d. | 65 | - |
| 13 | (<i>R</i>)-Xyl-BINAP | 82 | 64 | 0 | - |
| 14 | (<i>R</i>)-SEGPHOS | 85 | 68 | 0 | - |
| 15 | (<i>R</i>)-DM-SEGPHOS | 81 | 70 | 0 | - |
| 16 | (<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS | 20 | 26 | 70 | - |
| 17 | (<i>R</i>)-MeO-BIPHEP | 89 | 48 | 0 | - |
| 18 | (<i>R</i>)-Xyl-MeO-BIPHEP | 88 | 60 | 0 | - |
| 19 | (<i>R</i>)-Ph-GARPHOS | 93 | 50 | 0 | - |
| 20 | (<i>R</i>)-BTFM-GARPHOS | 48 | 42 | - | - |
| 21 | (<i>R</i>)-SDP | 75 | -66 | 0 | - |
| 22 | (<i>R</i>)-DTBM-MeO-BIPHEP | 12 | 16 | 40 | - |
| 23 | (<i>R</i>)-SEGPHOS | 80 | 62 | - | HCOOH als H-Donor |
| 24 | (<i>R</i>)-SEGPHOS | 57 | 62 | - | In Propylenglykol |
| 25 | IMes ^b | Kein Umsatz | - | - | In THF |
| 26 | IMes ^b | Kein Umsatz | - | - | In Toluol |
| 27 | IMes ^b | 22 | - | - | In Toluol bei 200 °C |
| 28 | IMes ^b | 24 | - | - | In Toluol bei 250 °C |
| 29 | IMes ^b | 78 | - | - | In DME |

^aAusbeuten bestimmt per *q*NMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung; IMes = 1,3-Bis(2,4,6-Trimethylphenyl)-imidazolium; Ts-DPEN = *N*-Tosyldiphenylethylendiamin

^bAus IMes · HCl und KO^tBu; 1h bei 60 °C vorkomplexiert

gefunden wurde (Einträge 25, 26), konnte bei deutlich höheren Temperaturen von 200 bzw. 250 °C in Toluol bereits Hydrierung (22-24%) beobachtet werden (Einträge 27, 28). Ein Lösungsmittelwechsel zu Dimethoxyethan ergab schließlich das Hydrierungsprodukt in 78% Ausbeute (Eintrag 29).

Es könnte also lohnenswert sein, die Ru-NHC-katalysierte Transferhydrierung für die in dieser Arbeit untersuchten Substrate weiterzuverfolgen. Insbesondere wäre interessant, ob mit einem chiralen NHC-Liganden eine asymmetrische Induktion in der Reaktion erreicht werden kann.

Substratscreening

Nachdem im bisherigen Screening nun mit Ru(cod)(methallyl)₂, axial-chiralem Bisphosphin und TFA in MeOH ein effizientes System gefunden war, das in der Modellreaktion in sehr guten Ausbeuten und Umsätzen und guter Enantioselektivität transferhydrierte und eine schnelle Reaktionsdurchführung und Analytik ermöglichte, galt es nun es auf neue Substrate zu erweitern. Dafür wurden zur besseren Vergleichbarkeit drei Modellsysteme, nämlich Ruthenium/BINAP/Hantzschester, Ruthenium/BINAP/Ameisensäure und Ruthenium/SEGPHOS/Hantzschester, ausgewählt.⁵

Als erste Substratgruppe wurden weitere Dehydroaminosäure-Derivate betrachtet, um Variationen der drei Funktionalitäten Ester, Amid und aromatischer Rest untersuchen zu können. Wie auch der α -Acetamidozimtsäuremethylester (**77**) waren diese durch *Erlenmeyer*-Azlacton-Synthese und folgender Solvolyse zugänglich.^[170-172] Dazu kam eine Dehydro- β -Aminosäureverbindung, die durch Kondensation von Ethylbenzoylacetat mit Ammoniumacetat und anschließender Acetylierung mit Acetanhydrid dargestellt wurde.^[156] Eine Übersicht über das Screening ist in Tabelle 30 gezeigt.

Die Substituenten am aromatischen Rest bzw. Alken schienen einen größeren Einfluss auf Reaktivität und Selektivität zu haben, als an der Amid- oder Estergruppe. So wurde das Diphenylsubstrat (Eintrag 1) nur in geringen 25% Ausbeute mit niedriger Enantioselektivität (20% *ee*) hydriert. Da es sich um ein vierfach substituiertes Alken, dazu mit sterisch anspruchsvolleren Resten (zweimal Phenyl und einmal Benzoyl) dürfte der Grund für die geringe Reaktivität in der Sterik zu finden sein, die bereits eine Koordination des Substrates an einen Katalysator erschweren könnte. Das von Vanillin abgeleitete Substrat (Einträge 3-5), dessen Hydrierungsprodukt ein Intermediat der L-DOPA-Synthese (ein wichtiges Medikament zur Behandlung von Parkinson) darstellt, konnte ja nach System in guter Ausbeute (82%, 52% *ee*, SEGPHOS) oder mit gutem Enantiomerenüberschuss (66% *ee*, 48% Ausbeute, Ameisensäure) umgesetzt werden.^[173] Mit BINAP/Hantzschester ergaben sich sowohl eine niedrigere Ausbeute von 65% als auch ein etwas geringerer *ee* von 50%.

⁵DM-SEGPHOS war im Screening noch etwas reaktiver und selektiver, aufgrund des höheren Preises und der geringeren vorrätigen Menge wurde aber SEGPHOS gewählt.

Tabelle 30. – Screening verschiedener Dehydroaminosäure-Derivate in der Transferhydrierung

| Nr. ^a | Substrat | Ligand | H-Donor | Ausb. [%] | ee [%] |
|------------------|----------|----------------------|---------------|-----------|--------|
| 1 | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 25 | 20 |
| 2 ^b | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 60 | rac |
| 3 | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 65 | 50 |
| 4 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 48 | 66 |
| 5 | | (<i>R</i>)-SEGPHOS | Hantzschester | 82 | 52 |
| 6 | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 76 | 50 |
| 7 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 66 | 52 |
| 8 | | (<i>R</i>)-SEGPHOS | Hantzschester | 74 | 43 |
| 9 | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 90 | 56 |
| 10 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 89 | 55 |
| 11 | | (<i>R</i>)-SEGPHOS | Hantzschester | 87 | 54 |
| 12 | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 53 | 26 |
| 13 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 69 | 14 |
| 14 | | (<i>R</i>)-SEGPHOS | Hantzschester | 42 | 10 |

^a4 mol-% Ru(cod)(methallyl)₂, 5 mol-% Ligand, 10 mol-% TFA, 3.00 Äq. H-Donor; 160 °C (MW), 15 min; Ausbeuten bestimmt per ^qNMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

^bFür die Analytik mit DCC/DMAP/MeOH in den Methylester überführt

Während der Austausch des Acetamids gegen ein Benzoylamid (Einträge 9-11) fast nichts an der Reaktivität änderte (ca. 90% Ausbeute bei minimal geringerem *ee* von ca 55%), hatte der Wechsel vom Methyl- zum Isopropylester (Einträge 6-8) schon deutlicheren Einfluss und ergab merklich geringere Ausbeuten von 66-76% und etwas niedrigere Enantiomerenüberschüsse. Die freie Carbonsäure (Eintrag 2) wurde zwar auch zu immerhin 60% hydriert, ergab aber ein racemisches Produkt.

In der Hydrierung des Dehydro- β -aminosäurederivats (Einträge 12-14) konnten zwar mittlere bis gute Ausbeuten von 42-69% erhalten werden, die Reaktion hatte aber nur geringe asymmetrische Induktion (10-26% *ee*). Zum einen sind in diesen Substrat die beiden potentiell an einen Katalysator koordinierenden Reste (Amid und Ester) an verschiedenen Enden des Alkens, zum anderen befindet sich der Phenyl-Rest am gleichen Kohlenstoff wie das Amid, was zu sterischer Abstoßung im Übergangszustand der Katalyse führen könnte.

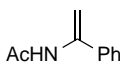
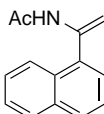
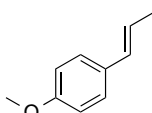
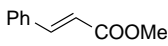
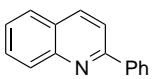
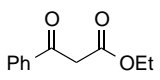
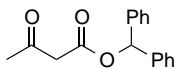
Neben Dehydroaminosäuren wurden noch andere Substrate in der Transferhydrierung eingesetzt, die in Tabelle 31 zusammengefasst sind. Als weitere Beispiele für nicht aktivierte Alkene mit einer koordinierenden Gruppe wurden *N*-Acetyl-Aryl-Enamide getestet. Diese waren aus Acetophenon bzw. Acetonaphthon durch Oximbildung mit Hydroxylamin und weiterem Umsetzen mit Eisen, Acetanhydrid und Essigsäure darstellbar.^[174] Während das Phenyl-Enamid (Einträge 1-3) mit dem Hantzschester als Reduktionsmittel in guter Ausbeute von knapp 70%, wenn auch mit geringer Stereoselektivität, hydriert wurde, resultierte der Einsatz von Ameisensäure in fast keinem Umsatz. Eventuell ist das Enamid unter den Reaktionsbedingungen säurelabil. Bessere Ergebnisse lieferte das Naphthylderivat (Einträge 4-6), mit dem mit beiden Liganden und Hantzschester gute Ausbeuten (ca. 70%) und moderate Enantiomerenüberschüsse (ca. 30% *ee*) und mit Ameisensäure eine noch etwas bessere Ausbeute mit 50% *ee* erzielt wurden. Die Enantiomere der Hydrierungsprodukte beider Verbindungen konnten nicht mehr per HPLC auf den vorhandenen chiralen stationären Phasen aufgetrennt werden und wurden stattdessen per GC analysiert.⁶

Anethol, als nicht aktiviertes Alken ohne koordinierende Gruppe, reagierte in der Transferhydrierung kaum (Einträge 7-10) und ergab Ausbeuten zwischen 4-12%. Das (noch) eine Estergruppe besitzende Methylcinnamat (Einträge 11-13) konnte mit BINAP/Hantzschester in 30% Ausbeute hydriert werden, das Vorhandensein koordinierender Gruppen am Alken scheint also für eine hohe Reaktivität und Selektivität des Katalysatorsystems wichtig zu sein.

Als Beispiel für Chinoline, die auch schon als Substrate von Transferhydrierungen bekannt waren, kam 2-Phenylchinolin zum Einsatz.^[164,165] Dieses wurde durch Addition von Phenyllithium an Chinolin und folgender Oxidation mit Iod synthetisiert (Einträge 14-19). Die Verbindung konnte auch mit BINAP/Hantzschester in 68% Ausbeute hydriert werden (SEGPHOS ergab nur 40%), das Produkt wurde allerdings als Racemat erhalten.

⁶Dank gilt Patricia Wand, AK Heiz/AK Kühn, TU München, für die GC-Analytik.

Tabelle 31. – Screening weiterer Substrate in der Transferhydrierung

| Nr. ^a | Substrat | Ligand | H-Donor | Ausbeute [%] | ee [%] |
|-------------------|---|----------------------|----------------------------|--------------|--------|
| 1 |  | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 69 | -4 |
| 2 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 13 | 36 |
| 3 | | (<i>R</i>)-SEGPPOS | Hantzschester | 68 | 12 |
| 4 |  | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 70 | 30 |
| 5 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 85 | 50 |
| 6 | | (<i>R</i>)-SEGPPOS | Hantzschester | 73 | 32 |
| 7 |  | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 8 | - |
| 8 ^b | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 12 | - |
| 9 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 4 | - |
| 10 | | (<i>R</i>)-SEGPPOS | Hantzschester | 10 | - |
| 11 |  | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 30 | - |
| 12 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 5 | - |
| 13 | | (<i>R</i>)-SEGPPOS | Hantzschester | 15 | - |
| 14 |  | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 68 | Rac. |
| 15 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | - | - |
| 16 | | (<i>R</i>)-SEGPPOS | Hantzschester | 40 | Rac. |
| 17 | | (<i>R</i>)-BINAP | HCOOH:NEt ₃ 5:2 | - | - |
| 18 ^c | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 73 | Rac. |
| 19 ^{c,d} | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 80 | Rac. |
| 20 |  | - | Hantzschester | - | - |
| 21 | | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 42 | 30 |
| 22 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 53 | n.d. |
| 23 |  | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 16 | n.d. |

^a4 mol-% Ru(cod)(methallyl)₂, 5 mol-% Ligand, 10 mol-% TFA, 3.00 Äq. H-Donor; 160 °C (MW), 15 min; Ausbeuten bestimmt per *q*NMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC oder GC aus der Reaktionsmischung

^b180 °C Reaktionstemperatur

^c[Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C erhitzt, dann 0.50 Äq. 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin zugegeben

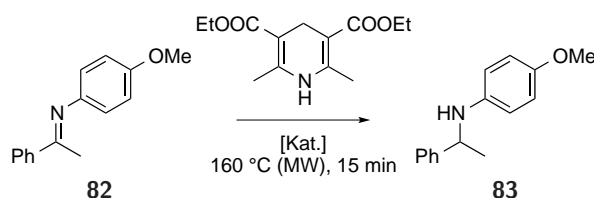
^dIn Toluol

Mit anderen H-Donoren (Ameisensäure, Ameisensäure-Triethylamin) konnte keine Reaktion beobachtet werden. Da Brønstedtsäuren mit Hantzschestern als H-Donoren bereits ausreichen um die Hydrierung von Chinolinen zu katalysieren, sollte eine eventuelle, von überschüssiger TFA katalysierte, Hintergrundreaktion ausgeschlossen werden.^[164] Dazu wurde die Reaktion in Gegenwart von 0.50 Äquivalenten der sterisch sehr gehinderten und damit nicht koordinierenden Base 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin durchgeführt. Durch den Basenzusatz konnte zwar die Ausbeute leicht verbessert werden, das Produkt blieb aber racemisch. Interessanterweise wurde in Toluol als Lösungsmittel (RUEPING *et al.* hatten Benzol für die Brønstedtsäure-katalysierte Hydrierung verwendet) im Gegensatz zum bisherigen Screening nochmal eine etwas höhere Ausbeute von 80% erzielt.^[164] Das Produkt wies aber auch hier keinen Enantiomerenüberschuss auf.

Auch Ketone als sehr häufig in Ruthenium-katalysierten Transferhydrierungen als Substrat verwendete Verbindungsklasse wurden untersucht.^[175] Dazu wurden die β -Ketoester Ethylbenzoylacetat (Einträge 20-22) sowie das durch DMAP-vermittelte Umesterung von Ethylacetoacetat mit Benzhydrol dargestellte Benzhydrylacetoacetat (Eintrag 23) eingesetzt.^[176] Ethylbenzoylacetat konnte noch in mittlerer Ausbeute (42-53%) aber nur mit geringem *ee* von 30% hydriert werden, das Benzhydrylderivat reagierte dagegen kaum und ergab nur 16% Ausbeute. Es ist möglich, dass die Estergruppe an den Katalysator koordiniert und es hier zu sterischer Abstoßung der beiden Phenylreste kommt.

Nach den β -Ketoestern stand noch eine typische Substratklasse Ruthenium-vermittelter Transferhydrierungen aus, nämlich Imine.^[175,177] Hierfür wurde ein leicht aus der Kondensation von *p*-Anisidin mit Acetophenon erhältliches Modellssubstrat gewählt (Tabelle 32).

Tabelle 32. – Screening zur Transferhydrierung des Imins **82**



| Nr. ^a | Kat. ^b | Ligand (0.05) | Säure | Lsm. | 83 [%] | 82 [%] | <i>ee</i> [%] |
|------------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|--------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | [Ru] | <i>rac</i> -BINAP | TFA (0.10) | MeOH | 69 | 17 | - |
| 2 | [Ru] | (<i>R</i>)-BINAP | TFA (0.10) | MeOH | 68 | 21 | Rac. |
| 3 | [Ir] | (<i>R</i>)-BINAP | - | MeOH | 47 | 41 | Rac. |
| 4 | [Ir] | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS | - | MeOH | 36 | 34 | Rac. |
| 5 | [Ir] | (<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-DUPHOS | - | MeOH | 52 | 25 | Rac. |
| 6 | [Ir] | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS | HI (aq.) (0.05) | DCM | 70 | 28 | 6-12 |
| 7 | [Ir] | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS | HI (aq.) (0.05) | Toluol | 69 | 31 | Rac. |

^aAusbeuten bestimmt per *q*NMR, interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC aus der Reaktionsmischung

^b[Ru] = Ru(cod)(methallyl)₂ (0.04); [Ir] = [Ir(cod)Cl]₂ (0.05)

Dieses konnte dann auch unter den Standardbedingungen in guter Ausbeute von ca. 70% bei nicht ganz vollständigem Umsatz reproduzierbar reduziert werden (Einträge 1, 2). Das Hydrierungsprodukt wies aber keinen Enantiomerenüberschuss auf. Mit diesem Substrat ließen sich auch unter Iridiumkatalyse mittlere Umsätze von 40-50% beobachten, sowohl mit BINAP- als auch DUPHOS und JOSIPHOS-Ligand (Einträge 3-5). Hier brachte erstmal ein Wechsel des Lösungsmittels von Methanol auf DCM bzw. Toluol eine Verbesserung in Form eines erhöhten Umsatzes von knapp 70%, in DCM konnte dazu ein geringer *ee* des Produktes von 6-12% gefunden werden (Einträge 6, 7).

Ein sehr wahrscheinlicher Grund für den nicht stereoselektiven Verlauf der Reaktion ließ sich bei einem Blick in die Literatur finden: Das achirale Edukt-Imin ist selbst ein guter Ligand für Transferhydrierungen und kann diese, vor allem da es im Vergleich zum chiralen Liganden im großen Überschuss in der Reaktion vorhanden ist, symmetrisch katalysieren.^[178] Daher wurde dieses System auch nicht weiter untersucht.

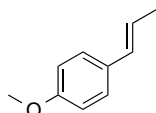
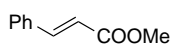
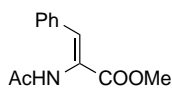
3.3. Heterogene und homogene Katalyse: Isolierte Produkte

Um die im Screening aus quantitativer NMR- und HPLC/GC-Analyse der rohen Reaktionsmischungen gewonnenen Erkenntnisse zu finalisieren, wurden die Transferhydrierungen der verschiedenen Substrate unter den jeweils besten Bedingungen wiederholt, die Produkte aufgereinigt und so isolierte Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse der reinen Verbindungen ermittelt.

Pd/C-Katalyse

Die Ergebnisse des Pd/C-Screenings ließen sich validieren (Tabelle 33). Die Hydrierungs-

Tabelle 33. – Isolierte Produkte unter Pd/C-Katalyse

| Nr. ^a | Substrat | Bedingungen | H-Donor | Ausb. [%] |
|------------------|---|---|----------------------|-----------|
| 1 |  | 10 Gew.-% Pd/C MeOH (0.25 M) MW 160 °C 15 min | Hantzschester (3.00) | 93 |
| 2 | | 10 Gew.-% Pd/C MeOH (0.5 M) MW 160 °C 15 min | Hantzschester (1.20) | 90 |
| 3 |  | 10 Gew.-% Pd/C MeOH (0.25 M) MW 160 °C 15 min | Hantzschester (3.00) | 77 |
| 4 | | 10 Gew.-% Pd/C MeOH (0.5 M) MW 160 °C 15 min | Hantzschester (1.20) | 80 |
| 3 ^b |  | 10 Gew.-% Pd/C MeOH (0.5 M) MW 180 °C 15 min | Tetralin (1.20) | 81 |

^aIsolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC

^b2.3 mmol Maßstab

produkte von Anethol (Einträge 1, 2) und Methylcinnamat (Einträge 3, 4) konnten auch mit einem geringen Überschuss an Hantzschester in sehr guten 90 bzw. 80% isoliert werden. Die Reaktion ließ sich auch in einen präparativen Maßstab (2.3 mmol, Eintrag 3) übertragen. Das Standardsubstrat konnte hier in 81% isolierter Ausbeute mit dem etwas weniger reaktiven Tetralin als H-Donor hydriert werden.

Dehydroaminosäuren

Auch für die weiteren Substrate ließen sich die Resultate des Screenings anhand isolierter Produkte bestätigen (Tabelle 34). α -Acetamidozimtsäuremethylester ergab nach Transferhydrierung mit dem Ru(cod)(methallyl)₂-System mit BINAP 90% Ausbeute und 60% *ee* und mit dem bisher besten Liganden DM-SEGPHOS die gleiche Ausbeute mit guten 69% *ee* (Einträge 3, 4). Mit dem Ru(*p*-Cymol)/AgOTf-System wurde das Hydrierungsprodukt mit fast gleicher Enantioselektivität erhalten, konnte aber nur in 70% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Dass das Produkt auch bei einer Reaktionstemperatur von 75 °C unter konventionellem Erhitzen mit identischen Enantiomerenüberschuss erhalten wurde (Eintrag 2), deutet erneut darauf hin, dass die Stereoselektivität der Reaktion nicht temperaturabhängig ist.

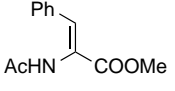
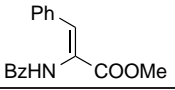
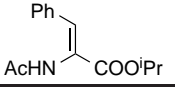
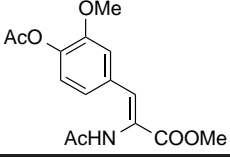
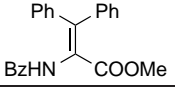
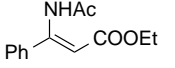
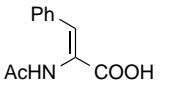
Benzoylamid (Eintrag 5) und Isopropylester (Eintrag 6) konnten ebenfalls in sehr guten Ausbeuten isoliert werden (84 bzw. 92%) mit etwas niedrigeren 54% bzw. 47% *ee*, wie aufgrund des Screenings bereits zu erwarten.

Für das Vanillin-Derivat (Eintrag 7) wurde hier sogar noch ein leicht besseres Ergebnis erzielt, da es es mit SEGPHOS/Hantzschester mit 62% *ee* hydriert und in 79% Ausbeute isoliert werden konnte.

Das Diphenylsubstrat (Eintrag 8) wurde mit einer verlängerten Reaktionszeit von 30 min zwar zu knapp 40% statt 20% hydriert, konnte aber nur als Edukt/Produkt-Gemisch isoliert werden und ergab ein Racemat.

Die Transferhydrierung des β -Dehydroaminosäureester (Eintrag 9) ergab auch nach längerer Reaktionszeit das fast identische Resultat wie zuvor im Screening mit 57% isolierter Ausbeute und 24% *ee*. Das Hydrierungsprodukt der freien Carbonsäure (Eintrag 10) wurde in etwas niedrigerer Ausbeute (46% statt 60%) isoliert und wies fast keinen Enantiomerenüberschuss auf.

Tabelle 34. – Isolierte Produkte der Hydrierung von Dehydroaminosäuren

| Nr. ^a | Substrat | Ligand | T [°C] | t [min] | Ausb. [%] | ee [%] |
|------------------|---|-------------------------|-----------|------------|-----------------|----------------|
| 1 ^b |  | (<i>R</i>)-BINAP | 180 | 30 | 70 | 57 |
| 2 | | (<i>R</i>)-BINAP | 75 | 24 h | 77 ^c | 60 |
| 3 | | (<i>R</i>)-BINAP | 160 | 15 | 90 | 60 |
| 4 | | (<i>R</i>)-DM-SEGPPOS | 160 | 15 | 90 | 69 |
| 5 |  | (<i>R</i>)-BINAP | 160 | 15 | 84 | 54 |
| 6 |  | (<i>R</i>)-BINAP | 160 | 15 | 92 | 47 |
| 7 |  | (<i>R</i>)-SEGPPOS | 160 | 15 | 79 | 62 |
| 8 |  | (<i>R</i>)-BINAP | 160 | 30 | 91 ^d | Rac. |
| 9 |  | (<i>R</i>)-BINAP | 160 | 30 | 57 | 24 |
| 10 |  | (<i>R</i>)-BINAP | 160 | 15 | 46 | 6 ^e |

^a4 mol-% Ru(cod)(methallyl)₂, 5 mol-% Ligand, 10 mol-% TFA, 3.00 Äq. H-Donor; 160 °C (MW), 15 min; Isolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale HPLC

^b[Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (0.025), (*R*)-BINAP (0.05), AgOTf (0.10); [Ru]/BINAP 30 min auf 40 °C erhitzt, dann AgOTf zugegeben und AgCl abfiltriert

^cGemisch aus Produkt/Edukt 2.6:1

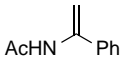
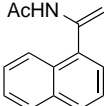
^dGemisch von Edukt/Produkt 1.54:1

^eFür HPLC-Analytik mit DCC/DMAP/MeOH in Methylester überführt

Enamide

Zuletzt konnten auch für die Arylvinylenamide die Screening-Ergebnisse nach Isolierung der Produkte prinzipiell reproduziert werden (Tabelle 35). Auffällig ist allerdings, dass mit beiden Liganden (Einträge 1, 2; BINAP bzw. SEGPPOS) die isolierten Ausbeuten mit jeweils knapp 30% deutlich unter den NMR-Ausbeuten von jeweils knapp 70% lagen, die niedrigen Enantioselektivitäten stimmten aber mit den zuvor erhaltenen überein. Mit Ameisensäure als Reduktionsmittel (Eintrag 3) wurde das nahezu identische Ergebnis wie zuvor von 15% Ausbeute und 38% *ee* erhalten. Auch für das Naphthylderivat ließ sich mit den besten Bedingungen aus dem Screening (Eintrag 4; BINAP/Ameisensäure) das gleiche Resultat erzielen (71% isolierter Ausbeute, 50% *ee*).

Tabelle 35. – Isolierte Produkte der Hydrierung von Enamiden

| Nr. ^a | Substrat | Ligand | H-Donor | Ausb. [%] | <i>ee</i> [%] |
|------------------|--|----------------------|---------------|-----------|---------------|
| 1 |  | (<i>R</i>)-BINAP | Hantzschester | 30 | -8 |
| 2 | | (<i>R</i>)-SEGPPOS | Hantzschester | 32 | 8 |
| 3 | | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 15 | 38 |
| 4 |  | (<i>R</i>)-BINAP | Ameisensäure | 71 | 50 |

^a4 mol-% Ru(cod)(methallyl)₂, 5 mol-% Ligand, 10 mol-% TFA, 3.00 Äq. H-Donor; 160 °C (MW), 15 min; Isolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie; Enantiomerenüberschüsse bestimmt durch chirale GC

3.4. Zusammenfassung und Ausblick

Die asymmetrische Transferhydrierung (nicht aktivierter) C=C-Doppelbindungen konnte als schnelle Reaktion unter hohen Reaktionstemperaturen (*HOT-CAT*) realisiert werden. Durch den Einsatz eines *in situ* gebildeten Katalysators aus einem gut zugänglichen Ruthenium-Vorläufer, kommerziell erhältlichen Liganden und Aktivierung durch TFA ergab sich ein simples und gut durchführbares Protokoll, dass eine schnelle Reaktionsdurchführung, Aufarbeitung und Analytik sowie Isolierung der Produkte ermöglichte. Auch der generelle Vorteil einer Transferhydrierung, der Verzicht auf molekularen Wasserstoff und den damit verbundenen apparativen Aufwand, kam hier ebenso zum Tragen.

Als Reduktionsmittel und Wasserstoffersatz dienten hierbei simple, billig erhältliche bzw. leicht zugängliche Verbindungen, wie Hantzschester, Tetralin oder Ameisensäure.⁷ Mit Palladium auf Kohle konnte dazu ein gutes System für die symmetrische Hydrierung, auch von nicht mit koordinierenden Gruppen substituierten Alkenen gefunden werden. Da die Reaktion in Propylenglykol genauso durchführbar war, kann somit in Fällen wo dessen höherer Siedepunkt und Ungiftigkeit entscheidendere Faktoren darstellen auf den Einsatz von Methanol als Lösungsmittel verzichtet werden.

Es zeigte sich, dass kationische, aktivierte Ruthenium-Komplexe als Katalysatorvorläufer optimal waren, wobei die Aktivierung entweder durch Fällung von Chlorid aus einem Chloro-Komplex oder durch Protonierung von Methylallyl-Liganden erfolgen konnte. Auf der Ligandenseite waren klar axial-chirale Biarylphosphine bevorzugt, wobei sich elektronenreiche und sterische anspruchsvolle Liganden positiv auf Reaktivität und Selektivität auswirkten, andere Ligandklassen z.B. Ferrocenyllderivate wie JOSIPHOS erwiesen sich als weniger geeignet. Interessant wäre es, den erstmal von *Zhang et al.* synthetisierten und in der asymmetrischen Hydrierung verwendeten Liganden BINAPIN zu testen (Abbildung 11).^[180]

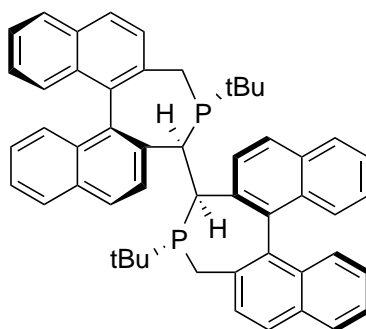


Abbildung 11. – Struktur von (*S,S,S*)-BINAPIN

Dieser ist sterisch sehr anspruchsvoll und weist insgesamt drei Chiralitäten auf (axiale Chiralität, stereogene Zentren am Phosphor sowie an den benzyliischen Positionen),

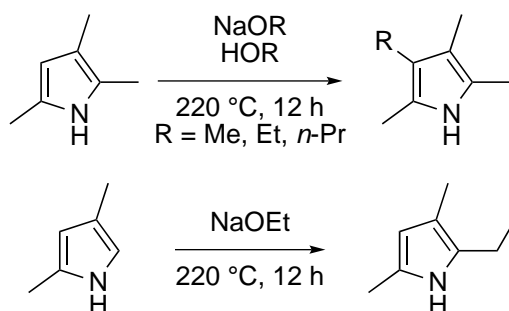
⁷Die *Hantzsch*-Dihydropyridinsynthese ist z.B. seit gut 130 Jahren bekannt und etabliert.^[179]

sollte elektronenreich sein und wurde in der 2014 veröffentlichten, Nickel-katalysierten Transferhydrierung erfolgreich eingesetzt.^[156] Die Synthese des Liganden ist mit fünf Stufen ausgehend von BINOL inklusive Verwendung von Hexamethylphosphorsäuretriamid (auch bekannt als *liquid cancer*) allerdings alles andere als trivial, und dürfte sowohl aufwendig als auch teuer sein.^[180]

Auch NHC-Liganden könnten weiter untersucht werden, besonders mit Fokus auf mögliche asymmetrische Reaktionen mit chiralen Liganden. Das erste hier erhaltene Ergebnis mit dem IMes-Liganden in DME (78% Ausbeute) scheint jedenfalls vielversprechend.

4. Entwicklung einer Wasserstoffautotransfer-Alkylierung von Pyrrolen

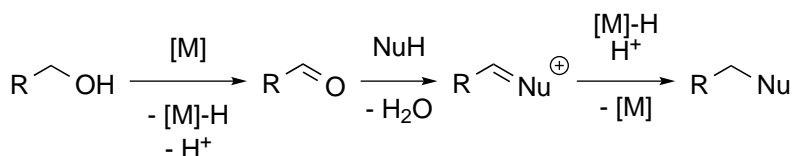
Heterocylenchemie und die Synthese von Heterocyclen sind auch aktuell bedeutende Forschungsthemen der organische Chemie, da Heterocyclen häufig wichtige Teilstrukturen von Wirkstoffen, Materialien oder Naturstoffen bilden. Der Darstellung und Funktionalisierung von Heterocyclen kommt daher eine besondere Bedeutung bei. HANS FISCHER hatte sich Anfang des 20. Jahrhunderts im Rahmen seiner Untersuchungen von Porphyrinen intensiv mit der Chemie der Pyrrole befasst.^[181] Dabei beschrieb er 1912 eine Alkylierung von Pyrrolen mit Natrium- oder Kaliumalkoxiden (Schema 43).^[182–184]



Schema 43 – Alkylierung von Pyrrolen mit Alkoxiden nach FISCHER^[182–184]

Die Reaktionen fanden aber, wohl vermutlich auch aufgrund der “scharfen” Bedingungen (220 °C im Bombenrohr), wenig Anwendung außerhalb der Arbeiten von FISCHER selbst.^[185] Auch der Mechanismus der Reaktion, der formal nach einer Substitution auszu sehen scheint, dürfte damals eher schwer zu erklären gewesen sein.

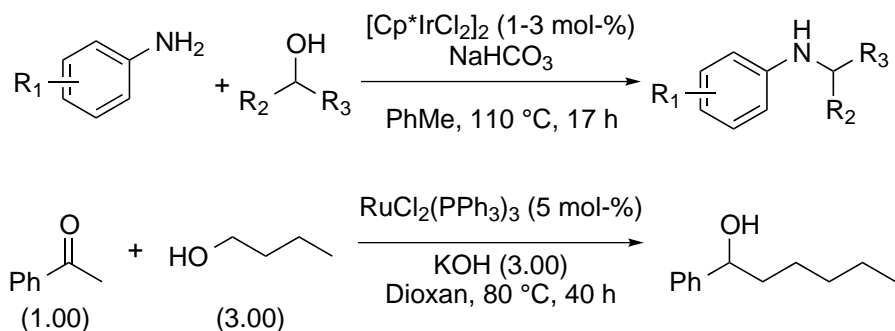
Mit Kenntnis des aktuellen Forschungsstandes der katalytischen organischen Synthese lässt sich aber schnell postulieren, dass FISCHER – bis heute unerkannt – eine Wasserstoffautotransfer-Reaktion gefunden hatte (auch als *borrowing hydrogen*-Reaktion bezeichnet).^[21,24,26,185–189] Die *borrowing hydrogen* bzw. *hydrogen autotransfer*-Methodik (kurz HAT) ist ein noch eher junges katalytisches Konzept, dessen Prinzip in Schema 44 zusammengefasst ist.



Schema 44 – Allgemeiner Mechanismus einer *hydrogen autotransfer*-Reaktion

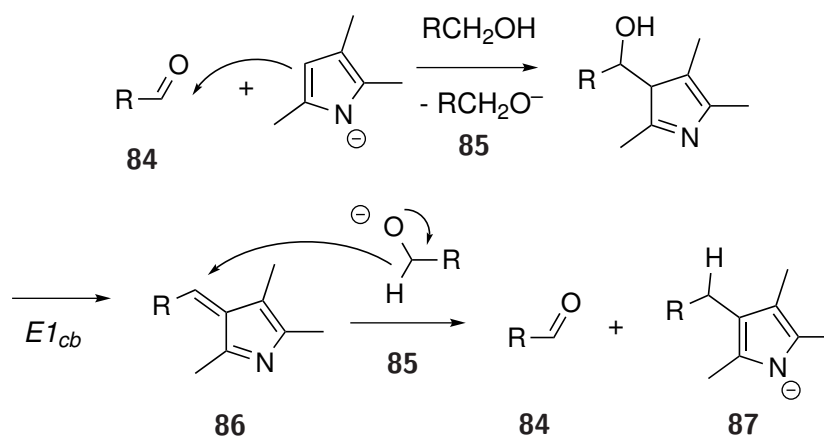
Ein Alkohol, dessen Hydroxygruppe formal durch ein Nucleophil substituiert werden

soll, wird intermediär oxidiert und das freiwerdende Äquivalent H_2 beispielweise in Form eines Metallhydrids durch den Katalysator zwischengespeichert. Die gebildete Carbonylverbindung kann mit dem Nucleophil reagieren; das Kondensationsprodukt wird durch Rückübertragung des Hydrids reduziert. Insgesamt hat sich also der Katalysator das Hydridäquivalent sozusagen "ausgeliehen". Angewendet wird dieses Konzept beispielweise in katalytischen Alkylierungen von Aminen oder auch in α -Alkylierungen CH-acider Verbindungen, um nur zwei Reaktionstypen zu nennen (Schema 45).^[190,191]



Schema 45 – Beispiele für *hydrogen autotransfer*-Reaktionen: Amin-Alkylierung nach FUJITA und C-C-Bindungsknüpfung nach SHIM^[190,191]

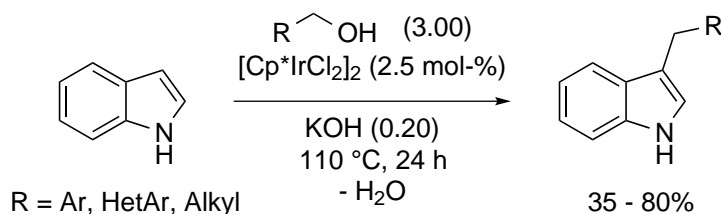
Überträgt man nun den HAT-Mechanismus auf die von FISCHER beschriebene Reaktion, so ist der in Schema 46 gezeigte Mechanismus vorstellbar:



Schema 46 – Möglicher *borrowing hydrogen*-Mechanismus für die FISCHER-Pyrrolalkylierung

Zunächst könnte ein Pyrrolanion an den Aldehyd **84** addieren, der in geringer Menge durch eine unspezifische Oxidation gebildet würde, und das Additionsprodukt $E1_{cb}$ -artig zum Azafulven **86** eliminieren. Dieses würde dann durch Hydridübertragung aus dem Alkoholat **85** in einer *Cannizzarro*-artigen Reaktion zum alkylierten Pyrrol **87** reduziert.

Vergleichbare HAT-Alkylierungen von Pyrrolen sind in der Literatur bisher unbekannt; dafür ist die Alkylierung von Indolen durch Alkohole gut untersucht.^[192–196] In diversen Beispielen wurden Indole mit Alkoholen unter Ruthenium-, Iridium- oder heterogener Katalyse sowie übergangsmetallfrei mit KOH an der C3-Position alkyliert. Ein repräsentatives Beispiel ist in Schema 47 gezeigt.^[196]

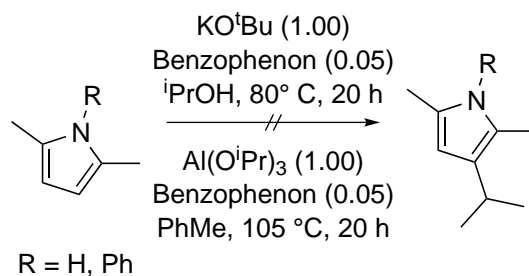


Schema 47 – Iridium-katalysierte Alkylierung von Indol mit Alkoholen nach KEEP^[196]

Die Entwicklung einer *borrowing hydrogen*-Alkylierung von Pyrrolen in Analogie zu den Arbeiten von FISCHER sowie den Indol-Alkylierungen soll nun im abschließenden Kapitel dieser Arbeit untersucht werden. Als Modellsubstrate wurden, neben unsubstituiertem Pyrrol, 2,5-Dimethyl-, *N*-Phenyl- sowie 2,5-Dimethyl-*N*-Phenylpyrrol gewählt, die leicht durch klassische *Paal-Knorr*-Synthesen erhalten wurden.^[197–199] Die 2,5-Disubstitution sollte dabei die Zahl an möglichen reaktiven Positionen und damit das vorstellbare Substratspektrum einer Alkylierung verkleinern, um die Analytik und Auswertung der Experimente zu erleichtern. Dazu sollten die Reaktivitäten von freiem und *N*-substituiertem Pyrrol verglichen werden.

4.1. Erste Studien zur Pyrrolalkylierung

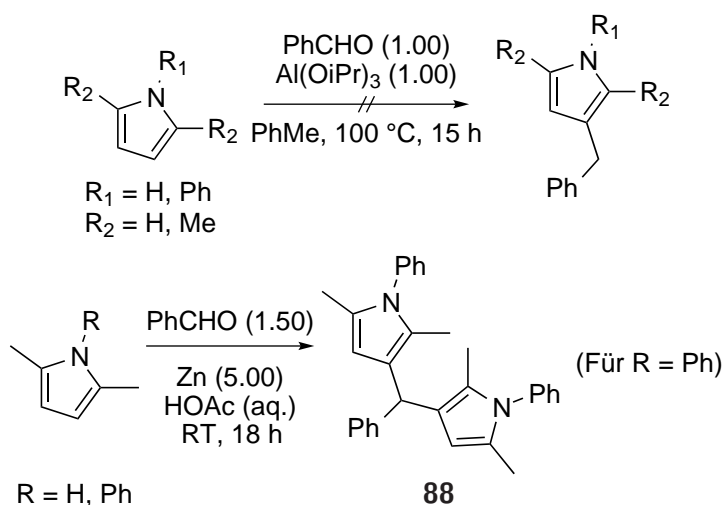
In Anlehnung an Hans Fischers Arbeiten wurde zunächst versucht Pyrrole mit einfachen Alkoholen und Base zu alkylieren. Dazu wurden 2,5-Dimethylpyrrol sowie *N*-Phenyl-2,5-dimethylpyrrol einmal mit Kalium-*tert*-butoxid und Isopropanol und einmal mit Aluminiumisopropylat in Toluol umgesetzt (Schema 48).



Schema 48 – Erste Versuche zur Isopropylierung von Pyrrolen

Benzophenon sollte dabei jeweils als möglicher Redox-Katalysator für eine Oxidation des Alkohols sowie eine Reduktion eines Kondensationsproduktes agieren. In keinem Fall konnte hier aber eine Reaktion beobachtet werden.

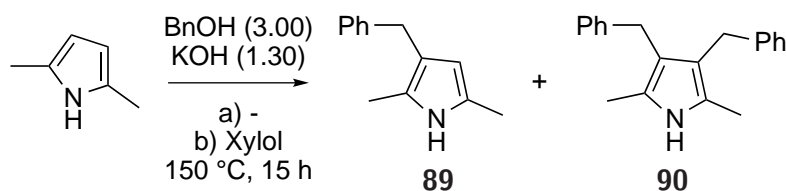
Auch Versuche den Oxidationsschritt von Alkohol zu Aldehyd zu umgehen, und Pyrrole mit Benzaldehyd und einem Reduktionsmittel umzusetzen, waren nicht von Erfolg gekrönt (Schema 49). Mit Aluminiumisopropylat in Toluol fand nur eine *Meerwein-Ponndorf-Verley*-artige Reduktion von Benzaldehyd statt, mit Zink in wässriger Essigsäure konnte keine erkennbare Reaktion festgestellt werden und nur in der Reaktion von *N*-Phenyl-dimethylpyrrol eine geringe Menge des Kondensationsproduktes **88** isoliert werden.



Schema 49 – Versuche zur Alkylierung mit Benzaldehyd

4.2. Screening zur Alkylierung von Pyrrolen mit KOH und Alkoholen

Erste Erfolge konnten mit einem von der Gruppe um RAMÓN zur Alkylierung von Indolen eingesetzten System aus Kaliumhydroxid und Benzylalkohol erzielt werden (Schema 50).^[195] So wurden in der Reaktion von 2,5-Dimethylpyrrol mit einem Überschuss Benzylalko-



Schema 50 – Versuche zur Alkylierung mit Benzylalkohol und KOH

hol und leichtem Überschuss KOH sowohl *neat* als auch in Xylol als Lösungsmittel die

Produkte der einfachen (**89**) als auch der zweifachen Alkylierung (**90**) gefunden. *Neat* wurden die beiden Produkte im Verhältnis 1:1, in Xylol das zweifach alkylierte Produkt nur in Spuren erhalten. Im Vergleich hierzu reagierte das *N*-Phenyl-dimethylpyrrol unter den selben Bedingungen nicht.

Mit den bekannten Arbeiten zur *borrowing hydrogen*-Alkylierung von Indolen im Hinterkopf wurde dieses System nun als Grundlage genommen, diverse Katalysatoren in der Reaktion zu testen (Tabelle 36).^[192-194,196] Bei einer höheren Reaktionstemperatur von 200 °C wurden zu Beginn noch die Produkte der katalysatorfreien Reaktion (Eintrag 1) quantifiziert: es ergaben sich 38% einfach sowie 15% zweifach benzyliertes Pyrrol, insgesamt also schon 53% Ausbeute an umgesetztem Substrat. Mit analogen Bedingungen

Tabelle 36. – Screening zur Alkylierung von Dimethylpyrrol mit KOH/Benzylalkohol

| Nr. ^a | KOH | BnOH | Kat. | Lig./Kokat. | T [°C] | t [h] | 89 [%] | 90 [%] |
|------------------|------|-------------------|---|--|-----------|----------|------------------|------------------|
| 1 | 1.30 | 3.00 | - | - | 200 | 18 | 38 | 15 |
| 2 | 0.20 | 3.00 | [Ir(cod)Cl] ₂ | - | 110 | 19 | 4 | - |
| 3 | 0.20 | 3.00 | [Rh(cod)Cl] ₂ | - | 110 | 19 | 1 | - |
| 4 | 0.20 | 3.00 | Ru(cod)Cl ₂ | - | 110 | 19 | 4 | - |
| 5 | 0.20 | 3.00 | Pd/C (5 Gew.-%) | - | 110 | 19 | 70 | 12 |
| 6 ^b | 0.20 | 3.00 | Pd/C (5 Gew.-%) | - | 110 | 18 | Kein Umsatz | |
| 7 | 0.20 | 3.00 | Ru(cod)Cl ₂ | BINAP (0.05) | 110 | 18 | <1 | - |
| 8 | 0.20 | 3.00 | Ru(cod)Cl ₂ | - | 250 (MW) | 0.5 | Kein Umsatz | |
| 9 | 0.20 | 3.00 | Ru(cod)Cl ₂ | BINAP (0.05) | 250 (MW) | 0.5 | 3 | - |
| 10 | 0.20 | 3.00 | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ | - | 250 (MW) | 0.5 | 2-3 | - |
| 11 | 0.20 | 3.00 | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ | BINAP (0.05) | 250 (MW) | 0.5 | Kein Umsatz | |
| 12 | - | 38.5 ^c | Ru(cod)Cl ₂ | Benzophenon (0.20) | 250 (MW) | 0.5 | - | 24 |
| 13 | - | 38.5 ^c | Ru(cod)Cl ₂ | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ (0.20) | 250 (MW) | 0.5 | 10 | 11 |
| 14 | 0.20 | 38.5 ^c | Ru(cod)Cl ₂ | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ (0.20) | 250 (MW) | 0.5 | - | - |
| 15 | - | 38.5 ^c | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ | Benzophenon (0.20) | 250 (MW) | 0.5 | - | 47 |
| 16 | - | 38.5 ^c | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ (0.20) | 250 (MW) | 0.5 | 9-13 | 23 |
| 17 | 0.20 | 38.5 ^c | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ (0.20) | 250 (MW) | 0.5 | - | - |
| 18 | 0.20 | 38.5 ^c | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ | Benzophenon (0.20) | 250 (MW) | 0.5 | 7 | - |
| 19 | - | 38.5 ^c | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ | - | 250 (MW) | 0.5 | - | 38 |
| 20 | 0.20 | 38.5 ^c | Pd/C (5 Gew.-%) | - | 130 | 16 | 30 | 1 |
| 21 | 0.20 | 38.5 ^c | Pd/C (5 Gew.-%) | - | 150 | 16 | 31 | 2 |
| 22 | 0.20 | 38.5 ^c | Pd/C (5 Gew.-%) | - | 110 | 19 | 29 | 2 |
| 23 | 0.50 | 38.5 ^c | Pd/C (5 Gew.-%) | - | 110 | 19 | 34 | 3 |
| 24 | 1.00 | 38.5 ^c | Pd/C (5 Gew.-%) | - | 110 | 19 | 27 | 2 |

^a5 mol-% Katalysator; Ausbeuten bestimmt per *q*NMR (interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan) aus der Reaktionsmischung nach Aufarbeitung

^b*N*-Phenyl-2,5-dimethylpyrrol verwendet

^cIn BnOH als Lösungsmittel

zur Indol-Alkylierung (20 mol-% KOH, 3.00 Äq. Alkohol, 110 °C) konnten allerdings mit den Iridium-, Rhodium- und Ruthenium-Cyclooctadienyl-Chloro-Komplexen zunächst nur sehr geringe Mengen Alkylierungsprodukt gefunden werden (Einträge 2-4)^[196] Besser sah die Situation unter heterogener Katalyse mit Pd/C aus. Hier wurden in einem

Versuch 70% des einfach alkylierten und 12% des zweifach alkylierten Pyrrols erhalten (Eintrag 5). Dass das *N*-phenylierte Dimethylpyrrol (Eintrag 6) erneut unter gleichen Bedingungen nicht reagierte, weist daraufhin dass der freie Stickstoff für die Reaktivität des Pyrrols, vermutlich durch erhöhte Nucleophilie der 3- bzw. 4-Position, entscheidend ist. Daher wurde im weiteren Verlauf ausschließlich 2,5-Dimethylpyrrol und keine *N*-substituierten Derivate untersucht.

Das interessante erste Ergebnis mit Pd/C ließ sich allerdings nicht gut reproduzieren. In einer Serie von Versuchen (diesmal in Benzylalkohol als Lösungsmittel, d.h. mit deutlich größerem Überschuss) wurden bei KOH-Mengen von 20-200 mol-% und Reaktionstemperaturen von 110-150 °C jeweils ca. 30 % **89** und 1-3 % **90** gefunden (Einträge 20-24). Mit Ru(cod)Cl₂ (Einträge 7-9) ebenso wie mit [Ru(*p*-CymolCl₂)₂] (Einträge 10, 11) als Metallvorläufern führten auch der Zusatz von BINAP als Ligand oder das deutliche Erhöhen der Reaktionstemperatur auf 250 °C im Mikrowellenreaktor nicht zu einer katalytischen Alkylierung. Etwas Umsatz ergab sich mit Ru(cod)Cl₂ in Benzylalkohol als Lösungsmittel und mit Benzophenon (Eintrag 12, 24% zweifach alkyliert) oder Aluminiumisopropylat (Eintrag 13, 21% Gesamtausbeute) als Additiv. Durch zusätzliche Zugabe von KOH (Eintrag 14) wurde die Alkylierung allerdings vollständig inhibiert. Für den *p*-Cymol-Chloro-Komplex ergab sich ein ähnliches Bild (Einträge 15-18). Er erwies sich aber als etwas reaktiver. Mit Benzophenon als Additiv wurden 47% **90**, mit Aluminiumisopropylat ca. 11% **89** und 23% **90** erhalten und mit beiden Additiven fand unter KOH-Zusatz (fast) keine Alkylierung statt. Dass ohne Additiv und Base (Eintrag 19) nahezu das identische Resultat erhalten wurde (38% zweifach benzyliertes Pyrrol) spricht dafür, dass diese keinen positiven Effekt auf die Reaktion hatten. Benzophenon scheint quasi keine Auswirkung gehabt, Aluminiumisopropoxid die Reaktion eher noch verlangsamt zu haben.

Zu erwähnen ist auch, dass in allen Reaktionen, auch im folgenden, in den NMR-Spektren der Reaktionsmischungen Benzaldehyd in unterschiedlichen Mengen detektiert werden konnte. Versuche die Pd/C-katalysierte Alkylierung im Mikrowellenreaktor durchzuführen wurden nicht weiterverfolgt, da in ersten Experimenten wiederholt das Reaktionsgefäß explodierte. Hier könnten sich aufgrund des heterogenen Katalysator Ablagerungen an der Gefäßwand, und damit lokale *hot spots*, gebildet haben, die das Glas eventuell auch in Kombination mit der Base geschwächt haben.

Außer den in Tabelle 36 zusammengefassten Experimenten, wurde noch versucht 2,5-Dimethylpyrrol mit Isoamylalkohol bzw. 1,4-Butadiol und KOH unter Pd/C-Katalyse zu alkylieren (0.2 Äq. KOH, 5 Gew.-% Pd/C, 1.00 - 3.00 Äq. Alkohol, 110 - 140 °C). In diesen Ansätzen konnten keine Reaktionsprodukte gefunden werden.

4.3. Screening zur Alkylierung von Pyrrolen mit überschüssigem Benzylalkohol

Da das übergangsmetallfreie System mit Überschuss KOH vielversprechende Ergebnisse gezeigt hatte, wurden weitere starke Basen bei einer noch etwas höheren Reaktionstemperatur von 250 °C (Mikrowelle) in der Reaktion getestet (Tabelle 37). Als Reaktionszeit wurde 60 min gewählt, eine für eine Mikrowellen-assistierte Reaktion vergleichsweise lange Zeit, aber immer noch deutlich kürzer als die bisherigen Experimente unter konventionellem Erhitzen; dazu wurde Benzylalkohol als Lösungsmittel im großen Überschuss eingesetzt.

Basenscreening

Tabelle 37. – Basenscreening zur Alkylierung von Pyrrolen mit Benzylalkohol

| Nr. ^a | Base | Äq. | 89 [%] | 90 [%] | 91 [%] |
|------------------|--------------------|------|--------|--------|--------|
| 1 | NaH | 2.00 | 51 | 19 | 2 |
| 2 | KO ^t Bu | 2.00 | 31 | 54 | 0 |
| 3 | KO ^t Bu | 0.50 | 60 | 20 | 2 |
| 4 | KO ^t Bu | 1.00 | 40 | 40 | 0 |
| 5 ^b | KO ^t Bu | 4.00 | 8 | 60 | 0 |
| 6 ^c | KO ^t Bu | 5.00 | 14 | 49 | 0 |
| 7 | KOH | 2.00 | 36 | 18 | 0 |
| 8 | NaOH | 2.00 | 51 | 10 | 4 |
| 9 | LiOH | 2.00 | 15 | 0 | 44 |
| 10 | Li | 2.20 | 27 | 0 | 32 |
| 11 | Na | 1.00 | 11 | 0 | 39 |
| 12 ^d | KO ^t Bu | 1.00 | 23 | 18 | 0 |
| 13 ^e | KO ^t Bu | 1.00 | 37 | 39 | 10 |

^aAusbeuten bestimmt per ^qNMR (interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan) aus der Reaktionsmischung nach Aufarbeitung

^bAufgrund zu hohen Drucks wurde die Temperatur ab 24 min kontinuierlich bis 205 °C bei 60 min abgesenkt

^c210 °C Reaktionstemperatur

^d0.20 Äq. Al(OⁱPr)₃ als Additiv

^e0.20 Äq. Benzophenon als Additiv

Hohe Umsätze konnten bereits mit den ersten beiden getesteten Basen (jeweils 2.00 Äq.) Natriumhydrid (insgesamt 70% Alkylierungsprodukte, Eintrag 1) sowie Kalium-*tert*-butoxid (31% **89**, 54 % **90**, Eintrag 2) erzielt werden. Die Reaktivität scheint dabei klar von der Menge an Base abhängig (Einträge 3-6): Mit 0.50 Äq. KO^tBu wurden einfach und zweifach alkyliertes Produkt im Verhältnis 3:1, mit 1.00 Äq. im Verhältnis 1:1

und mit 2.00 Äq. in 1:1.7 erhalten, jeweils in ca. 80% Gesamtausbeute bei (nahezu) vollständigem Umsatz des Edukts. Mit einem größeren Überschuss Base (Einträge 5 und 6) stieg der Druck im Reaktionsgefäß so an, möglicherweise aufgrund von in der Reaktion gebildeten Wasserstoffs, dass die Reaktionstemperatur nicht gehalten werden konnte und schlechtere Ausbeuten erhalten wurden.

Kalium- und Natriumhydroxid ergaben ebenfalls gute, aber etwas niedrigere Ausbeuten und Umsätze (Einträge 7, 8; 36/18% bzw. 51/10%). Mit LiOH wurde hingegen kein vollständiger Umsatz und eine deutlich geringere Menge an Alkylierungsprodukt erhalten (Eintrag 9), ebenso wie mit elementaren Lithium und Natrium (bzw. den durch Auflösen im Lösungsmittel gebildeten Basen; Einträge 10, 11).

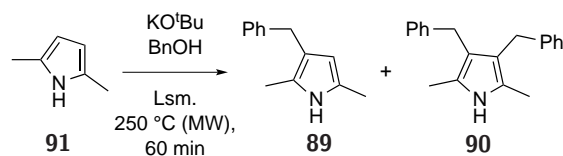
Wie zuvor auch ergaben potentielle Redox-Additive schlechtere ($\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, Eintrag 12) bzw. unveränderte Ausbeuten (Benzophenon, Eintrag 13) der Alkylierungsprodukte.

Screening weiterer Parameter

Insbesondere im Hinblick auf eine synthetische Anwendbarkeit und darauf die Pyrrolalkylierung später auch mit komplexeren, substituierten (und damit teureren) Benzylalkoholen durchführen zu können, war es nötig den durch die Verwendung als Lösungsmittel sehr großen Überschuss (ca. 40-fach) an Alkohol zu reduzieren. Da für Reaktionen im Mikrowellenreaktor ein (gefäßabhängiges) Mindestreaktionsvolumen nötig ist, musste ein anderes Lösungsmittel gefunden werden, das hochsiedend genug ist, dass bei der Reaktionstemperatur das Drucklimit nicht erreicht wird (Tabelle 38). In ersten Versuchen mit Diglyme, Dioxan und Toluol (Einträge 1-3) mit 2 Äquivalenten Base und 1.50 Äquivalenten Alkohol wurden dann auch (wie zu erwarten) deutlich geringere Umsätze (40-70% nicht umgesetztes Pyrrol) gefunden, in Diglyme und Toluol aber zumindest noch ca. 10% Alkylierungsprodukte. Da in zwei Experimenten, in denen Alkohol- und Basenüberschuss gleichzeitig auf 5.00 Äq. erhöht wurden (Einträge 4, 5) der Druck in der Reaktion zu stark anstieg, wurden die beiden Parameter getrennt variiert, um ein Optimum zu finden.

Zunächst wurde ausgehend von 1.00 Äq. KO^tBu in Toluol als Lösungsmittel die Alkoholmenge auf 4, 6, 8 und 10 Äquivalente erhöht (Einträge 6-9). Hierbei stiegen die erhaltenen Ausbeuten und Umsätze bis 6 Äq. deutlich auf ca. 60% **89** und ca. 10% **90** an. Da mit 8 und 10 Äq. Benzylalkohol die Ergebnisse nicht mehr deutlich verbessert wurden, wurde der Überschuss an Alkohol im weiteren bei 6 Äq. beibehalten. Durch anschließende Variation des Basenüberschusses (Einträge 10, 11) konnte schließlich mit 4 Äq. Base und 6 Äq. Alkohol ein System gefunden werden, das reproduzierbar (Einträge 11-13) eine gute Ausbeute von insgesamt ca. 80% (60% **89**, 20% **90**) bei vollständigem Umsatz ergab.

Um Einflüsse der Stabilität der Produkte auszuschließen – alle hier verwendeten Pyrrole verfärbten sich beispielweise innerhalb kurzer Zeit tief rotbraun – wurde eine Reaktion

Tabelle 38. – Screening weiterer Parameter der Alkylierung mit Benzylalkohol

| Nr. ^a | Lsm. | Basen-Äq. | BnOH-Äq. | 89 [%] | 90 [%] | 91 [%] |
|------------------|------------|-----------|----------|--------|--------|--------|
| 1 | Diglyme | 2.00 | 1.50 | 8 | <5 | 55 |
| 2 | Toluol | 2.00 | 1.50 | 10 | 1 | 43 |
| 3 | 1,4-Dioxan | 2.00 | 1.50 | 4 | 0 | 69 |
| 4 ^b | Diglyme | 5.00 | 5.00 | 4 | n.d. | 11 |
| 5 ^c | Toluol | 5.00 | 5.00 | 26 | 1 | 32 |
| 6 | Toluol | 1.00 | 4.00 | 30 | 0 | 46 |
| 7 | Toluol | 1.00 | 6.00 | 58 | 7 | 14 |
| 8 | Toluol | 1.00 | 8.00 | 59 | 13 | 5 |
| 9 | Toluol | 1.00 | 10.0 | 54 | 17 | 2 |
| 10 | Toluol | 2.00 | 6.00 | 42 | 2 | 24 |
| 11 | Toluol | 4.00 | 6.00 | 58 | 19 | 1 |
| 12 ^d | Toluol | 4.00 | 6.00 | 64 | 15 | 1 |
| 13 ^e | Toluol | 4.00 | 6.00 | 61 | 19 | 0 |

^aAusbeuten bestimmt per *q*NMR (interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan) aus der Reaktionsmischung nach Aufarbeitung

^bAufgrund zu hohen Drucks Temperatur kontinuierlich auf 135 °C abgesenkt

^cAufgrund zu hohen Drucks Temperatur bis 22 min kontinuierlich auf 174 °C abgesenkt, dann Reaktion abgebrochen

^dSofort aufgearbeitet und analysiert

^eNach 24 h aufgearbeitet und analysiert

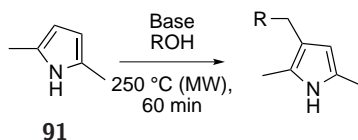
sofort nach Entnahme aus dem Mikrowellenreaktor (Eintrag 12) und eine andere Reaktion nach 24 h (Eintrag 13) aufgearbeitet und analysiert. Dabei konnten keine merklichen Unterschiede in den erhaltenen Ergebnissen festgestellt werden.

Alkanole

Auch zur Alkylierung von Dimethylpyrrol mit kurzketigen Alkanolen wurden noch Versuche durchgeführt (Tabelle 39). Mit Isopropanol konnte allerdings weder mit den (bisher gute Resultate liefernden) Kalium-*tert*-butoxid noch Natriumhydrid eine Alkylierungsreaktion beobachtet werden (Einträge 1, 2). Auch mit *n*-Butanol und einer quaternären Ammoniumbase (Einträge 5-7) fand keine Pyrrolalkylierung statt. Nur mit Natriumbutoxid in Butanol konnte eine moderate Ausbeute von knapp 40% an Alkylierungsprodukt gefunden werden (Eintrag 3), die aber nicht durch einen größeren Überschuss Base erhöht werden konnte (Eintrag 4).

Insgesamt deuten die bisherigen Resultate aus Reaktionen mit Alkanolen daraufhin, dass die aufgrund der aktivierten Position erleichterte Oxidierbarkeit von Benzylalkohol

Tabelle 39. – Versuche zur Alkylierung mit Alkylalkoholen



| Nr. ^a | T [°C] | Base | Alkohol | 1x-Alkyliert [%] | 91 [%] |
|------------------|--------|--|-------------------|------------------|--------|
| 1 | 250 | KO ^t Bu (2.00) | ⁱ PrOH | 1 | 50 |
| 2 | 250 | NaH (2.00) | ⁱ PrOH | - | 50 |
| 3 | 250 | NaOBu ^b (2.00) | BuOH | 36 | 17 |
| 4 | 250 | NaOBu ^b (4.00) | BuOH | 42 | 26 |
| 5 | 200 | <i>n</i> -Bu ₄ OH (40% aq., 1.00) | BuOH | - | 53 |
| 6 | 200 | <i>n</i> -Bu ₄ OH (40% aq., 2.00) | BuOH | - | 100 |
| 7 | 200 | <i>n</i> -Bu ₄ OH (40% aq., 4.00) | BuOH | - | 42 |

^aAusbeuten bestimmt per ^qNMR (interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan) aus der Reaktionsmischung nach Aufarbeitung

^b*In situ* durch Auflösen von Natrium in Butanol erzeugt

vorteilhaft ist und für eine erfolgreiche Alkylierungsreaktion vonnöten zu sein scheint. Deshalb wurden Alkanole nicht weiter als Alkylierungsmittel berücksichtigt. Zudem ermöglichten Benzylalkohole eine leichtere Analytik, da die benzyllischen Wasserstoffe in den NMR-Spektren charakteristische und von anderen Peaks klar getrennte Signale gaben, was insbesondere für die bisher nicht in der Literatur charakterisierten Produkte das Auffinden und Quantifizieren erleichterte.

Substituierte Benzylalkohole

Nachdem ein System etabliert war, das unter den optimierten Bedingungen (4 Äq. KO^tBu, 6 Äq. BnOH) 2,5-Dimethylpyrrol in guten Ausbeuten alkylierte, ging es nun darum dies auf verschiedene Substrate, konkret zunächst substituierte Benzylalkohole, zu erweitern (Tabelle 40). Unter den fordernden Reaktionsbedingungen (1 h bei 250 °C) traten allerdings schnell Nebenreaktionen auf. So ergab die Reaktion von 1-Naphthylmethanol unter den optimierten Bedingungen als Produkt 1-Methylnaphthalin, also das Ergebnis einer Reduktion des Alkohols (Eintrag 1). Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf 230 bzw. 210 °C (Einträge 2, 3) konnte hier zumindest etwas Alkylierung erzielt werden, allerdings nur bei geringen Umsätzen von 40-50%. Bei Verwendung von nur zwei Äquivalenten Base fand auch bei 250 °C Pyrrolalkylierung statt, die Umsätze und Ausbeuten sanken aber nochmals, erst recht bei niedrigeren Temperaturen (Einträge 4-6). Mit 3- und 4-Chlorbenzylalkohol fand unter den Standardbedingungen etwas Alkylierung statt, es wurden 14-15% einfach alkyliertes Pyrrol bei noch knapp 40% nicht umgesetzten Edukt erhalten (Einträge 7, 8). Die Hydroxybenzylalkohole erwiesen sich als zu reaktiv für die Reaktionsbedingungen. Mit beiden Substraten (Einträge 9, 10) stieg der Druck im Reaktionsgefäß – eventuell aufgrund von Nebenreaktionen – zu stark

Tabelle 40. – Screening substituierter Benzylalkohole in der Pyrrolalkylierung

91

| Nr. ^a | R = | T [°C] | 1x-Alk. [%] | 2x-Alk. [%] | 91 [%] |
|------------------|------------------|--------|-----------------------------------|-------------|--------|
| 1 | 1-Naphthyl- | 250 | 1-Methylnaphthalin | | 46 |
| 2 | 1-Naphthyl- | 230 | 21 | - | 67 |
| 3 | 1-Naphthyl- | 210 | 22 | 14 | 50 |
| 4 ^b | 1-Naphthyl- | 250 | 14 | 8 | 60 |
| 5 ^b | 1-Naphthyl- | 230 | 8 | 3 | 70 |
| 6 ^b | 1-Naphthyl- | 210 | 18 | 10 | 40 |
| 7 | 4-Chlorphenyl- | 250 | 14 | - | 35 |
| 8 | 3-Chlorphenyl- | 250 | 15 | - | 43 |
| 9 ^c | 4-Hydroxyphenyl- | 250 | - | - | 95 |
| 10 ^d | 3-Hydroxyphenyl- | 250 | - | - | 50 |
| 11 | 4-Methoxyphenyl- | 250 | Nur 92 isoliert (0.79 Äq.) | | - |
| 12 | 3-Methoxyphenyl- | 250 | Nur 93 isoliert (0.48 Äq.) | | 50 |

92 **93**

^aAusbeuten bestimmt per *q*NMR (interner Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan) aus der Reaktionsmischung nach Aufarbeitung

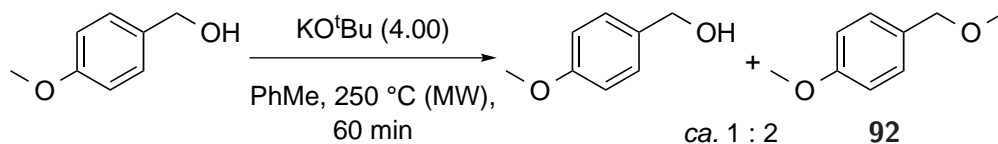
^b2.00 Äq. KO^tBu

^cReaktion aufgrund zu hohen Drucks nach 1.5 min abgebrochen

^dReaktionstemperatur aufgrund zu hohen Drucks nach 34 min kontinuierlich abgesenkt

an und es wurden keine Alkylierungsprodukte gefunden. Eine interessante, unerwartete Reaktion fand mit 3- und 4-Methoxybenzylalkohol statt. So wurden statt alkylierter Pyrrole die Verbindungen **92** und **93** erhalten. Die Benzylalkohole reagierten anscheinend mit sich selber in Umetherungs-Reaktionen. Bei 4-Methoxybenzylalkohol resultierte eine bismethylierte Verbindung, bei 3-Methoxybenzylalkohol wanderte formal der Methylrest von der phenolischen zur benzyllischen Hydroxygruppe.

Die Reaktion des 4-Methoxybenzylalkohols konnte auch in einem Versuch ohne Pyrrol unter ansonsten identischen Bedingungen nachvollzogen werden (Schema 51).



Schema 51 – Reaktion von 4-Methoxybenzylalkohol unter den Bedingungen der Pyrrolalkylierung

Bei Umsatz des Alkohols mit KO^tBu in Toluol wurde ein Gemisch aus dem Ausgangsalcohol mit dem Dimethoxybenzylalkohol **92** im Verhältnis ca. 1:2 erhalten.

Der Einsatz neuer Substrate in der Reaktion erwies sich also unter den fordernden Bedingungen des katalysatorfreien Systems als schwierig. Insbesondere scheint es deutlich, dass um Nebenreaktionen zu vermeiden, die verwendeten Benzylalkohole nicht zu reaktiv und nicht mit reaktiven Resten substituiert sein dürfen. Hier könnte es noch interessant sein weitere Pyrrole zu testen. Ein 2,4-substituiertes Pyrrol könnte Aufschluss über die Reaktivität der 2- im Vergleich zur 3-Position geben. Mit einem dreifach substituierten Pyrrol gäbe es nur noch ein mögliches Reaktionsprodukt und keine Selektivitätsprobleme von einfacher und zweifacher Alkylierung. Auch die Isolierung des Produktes sollte dann erleichtert sein; die Produkte von 1x- und 2x-Alkylierung bisher konnten aufgrund von fast identischer Polarität nicht chromatographisch voneinander getrennt werden.

4.4. Alkylierung durch Iridium-Pincer-Komplexe

ZHENG *et al.* hatten Anfang 2015 eine katalytische α -Alkylierung von Estern mit Alkoholen beschrieben.^[20] Die Reaktion stach ins Auge, da die verwendeten Bedingungen – Benzylalkohol, KO^tBu , Toluol – stark den hier optimierten ähnelten und sie zudem ebenfalls nach einem *borrowing hydrogen*-Mechanismus verläuft. Als besten Katalysator hatte die Gruppe den in Abbildung 12 gezeigten Iridium-Komplex mit einem neuartigen NCP-Pincer-Liganden gefunden.

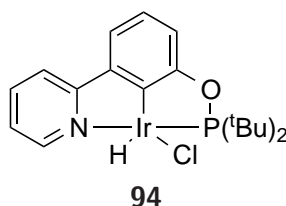
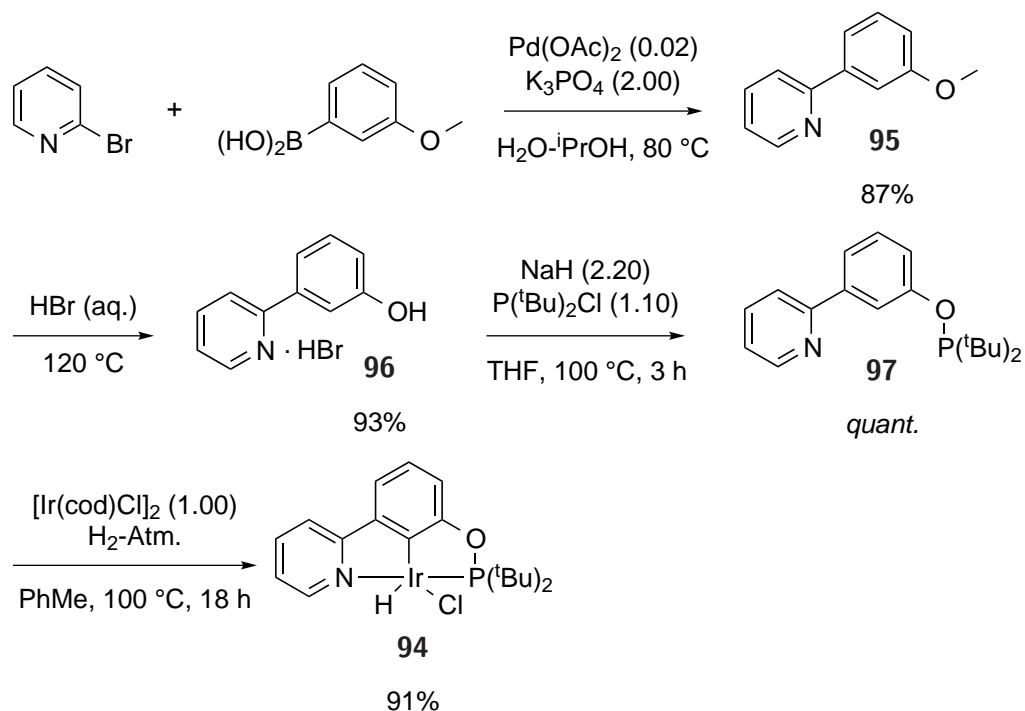


Abbildung 12. – Von ZHENG als Katalysator zur Esteralkylierung eingesetzter Ir-NCP-Komplex^[20]

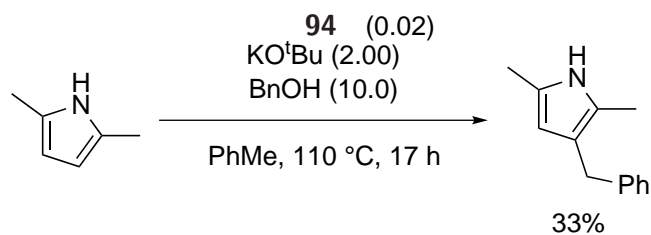
Alles in allem schien das System vielversprechend genug es auch in der Pyrrolalkylierung zu testen. Daher wurde Komplex **94** ebenfalls synthetisiert, wobei durch Verwendung einer alternativen Vorschrift für die *Suzuki*-Kupplung die Ausbeute des Methoxyphenylpyridins **95** deutlich erhöht werden konnte.^[200] Die gesamte Synthese ist in Schema 52 abgebildet. Der Ligand wurde durch *Suzuki*-Kupplung von 2-Brompyridin mit 3-Methoxyphenylboronsäure, anschließender Demethylierung mit HBr sowie Reaktion des Phenols **96** mit Natriumhydrid und Di-*tert*-butylchlorophosphin dargestellt und der Komplex aus der Reaktion des Liganden mit $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ unter Wasserstoffatmosphäre erhalten.^[20] Später konnte gezeigt werden, dass sich die Synthese durch eine Kupplung eines geschützten 3-Bromphenyl-Grignards mit 2-Chlorpyridin vereinfachen

lässt.^[201] Da die Schutzgruppe direkt in der Aufarbeitung abgespalten und das freie Phenol **96** erhalten werden kann, wird eine Stufe eingespart.^[201]



Schema 52 – Synthese des Iridium-Komplexes **94** nach ZHENG^[20]

Auch in der Pyrrol-Alkylierung erwies sich der Iridium-Komplex als katalytisch aktiv. Zwar konnte unter den genaueren für die Esteralkylierung optimierten Bedingungen bei 60 °C noch keine Reaktion festgestellt werden, aber bei einer Reaktionstemperatur von 110 °C wurden mit 2 Äq. KO^tBu und 10 Äq. Benzylalkohol bereits 33% des einfach benzylierten Pyrrols gefunden (Schema 53).



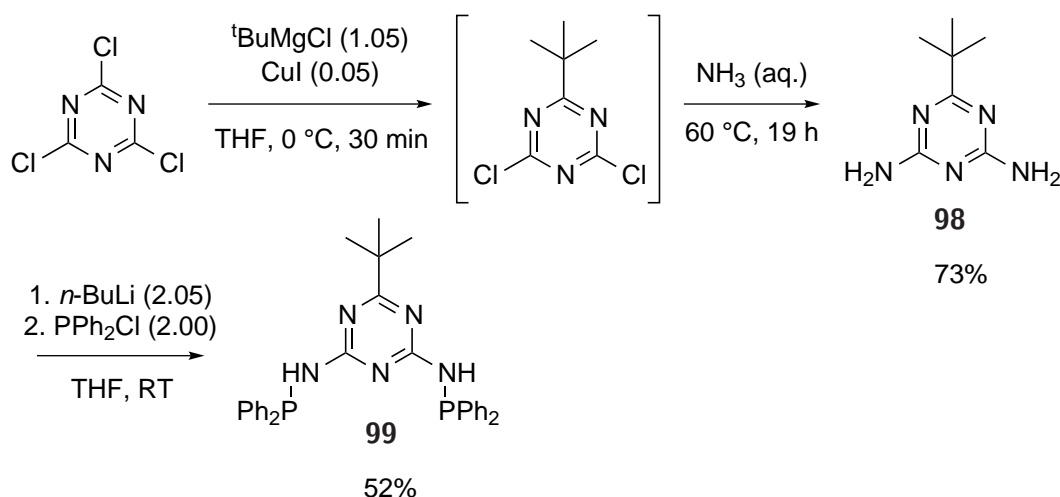
Schema 53 – Alkylierung von Dimethylpyrrol mit Iridiumkomplex **94** als Katalysator

Auch ein nicht näher identifizierter Iridium-Komplex bzw. ein Gemisch solcher aus einer

nicht erfolgreichen Synthese von **94** wies eine gewisse Aktivität auf. Unter gleichen Bedingungen wurden 20% alkyliertes bei 76% nicht umgesetzten Dimethylpyrrol erhalten.

Diese ersten Ergebnisse ließen es lohnend erscheinen, weitere Pincer-Komplexe, insbesondere Iridium-Pincer-Komplexe, sowie ähnliche bekannte Katalysatorsysteme für HAT-Reaktionen und dehydrierende Kupplungen in der Pyrrol-Alkylierung zu untersuchen. Beispielsweise sind auch Pyrrolsynthesen via dehydrierende Kupplungen bekannt: MILSTEIN *et al.* verwendeten einen Ruthenium-Pincer-Komplex und die Gruppe um KEMPE Iridium-PNP-Pincer-Komplexe um Alkohole mit Aminoalkoholen zu substituierten Pyrrolen zu kuppeln.^[27,31,202]

Die von KEMPE verwendeten Liganden bauten auf Diaminotriazin-Systemen auf, welche in leicht abgewandelter Form über eine in der Gruppe von HINTERMANN entwickelte, Kupfer(I)-katalysierte Kupplung von Cyanurchlorid mit Grignard-Verbindungen mit folgender Aminolyse durch Ammoniak leicht erhältlich sein sollten.^[203] Über die geplante Syntheseroute konnte dann auch ein neuer Ligand dargestellt werden (Schema 54). Die

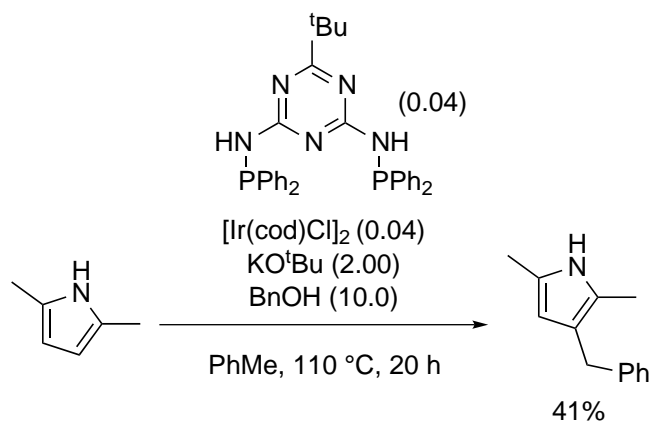


Schema 54 – Synthese des *tert*-Butyl-bis(diphenylphosphinamino)triazin-Liganden **99**

schnelle Kupplung von Cyanurchlorid mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid ergab nach Aminolyse mit konzentrierter Ammoniaklösung das bisher in der Literatur nur über seinen Schmelzpunkt charakterisierte *tert*-Butyldiaminotriazin **98** in 73% Ausbeute.^[204] Für die Aminolyse war Erhitzen der Reaktion nötig um vollständigen Umsatz zu erreichen. Bei Raumtemperatur wurde das Monoamino-monochlor-Derivat erhalten, was eventuell an anderer Stelle für weitere Funktionalisierungen von Interesse sein könnte.

Deprotonierung der Aminogruppen mit *n*-Butyllithium bei -20 °C und anschließende Reaktion mit Chlorodiphenylphosphin bei RT ergab den Liganden **99** in 52% Ausbeute. Dieser erwies sich als genügend Luft- und säurestabil, um per Säulenchromatographie auf Kieselgel aufgereinigt werden zu können.

Ein durch *in situ* Reaktion von $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ mit dem Liganden in Toluol erhaltener, bis dato noch nicht vollständig charakterisierter Iridiumkomplex wurde dann in der Pyrrolalkylierung als Katalysator eingesetzt (Schema 55).



Schema 55 – Alkylierung von Dimethylpyrrol mit $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ /Pincer-Ligand **99** als Katalysator

Unter ähnlichen Bedingungen, wie zuvor für den Ir-NCP-Komplex verwendet, wurden 41% des benzylierten Pyrrols, bei 38% noch vorhandenem Edukt erhalten.

4.5. Zusammenfassung und Ausblick

Basierend auf Arbeiten HANS FISCHERS, der Pyrrole mit Alkoholaten im Bombenrohr vermutlich auf einem Wasserstoffautotransfer-Weg alkylierte sowie mit Bezug auf eine Reihe von Systemen zur *borrowing hydrogen*-Alkylierung von Indolen, konnte die *borrowing hydrogen*-Alkylierung von 2,5-Dimethylpyrrol mit Benzylalkohol unter *HOT-CAT*-artigen Bedingungen realisiert werden.^[192–196]

Dabei konnte das Pyrrol mit einem Überschuss Kalium-*tert*-butylat und Benzylalkohol unter sehr hohen Temperaturen im Mikrowellenreaktor in insgesamt 80% Ausbeute an Mono- und Dibenzylierungsprodukt alkyliert werden. Auch einige katalytische Alkylierungen mit Alkanolen, homogen sowie heterogen katalysiert, wurden gefunden. Dabei erwiesen sich als heterogener Katalysator Palladium auf Kohle sowie als homogene Katalysatoren Iridium-Pinzettenkomplexe als besonders vielversprechend und sollten in weiteren Studien untersucht werden.

Mechanistisch scheint vor allem entweder die Kondensation des Pyrrols mit dem intermediär gebildeten Benzaldehyd oder die Rehydrierung des Kondensationsproduktes der entscheidende Schritt zu sein. Zum einen wurde Benzaldehyd in quasi allen Reaktion gefunden, die Oxidation des Benzylalkohols scheint also leicht, zum anderen konnten

beispielweise mit dem Iridium-NCP-Komplex Ester mit Benzylalkohol gut alkyliert werden. Auch dass der Naphtylbenzylalkohol eher reduziert wurde als mit dem Pyrrol zu reagieren, könnte auf sterische Abstoßung in der Kondensation hindeuten. Hier wäre es interessant eine Co-Katalyse und Aktivierung des Aldehyds oder des Pyrrols, vielleicht durch nicht Brønsted-acide Lewissäuren, zu versuchen.

Auch die Erweiterung des Systems auf neue Substrate, sowohl Alkohole als auch Pyrrole, sollte weiter untersucht werden. Mit den hier untersuchten Benzylalkoholen wurde aber zumindest bereits in einigen Fällen Alkylierung erreicht, in anderen (Methoxy- sowie Naphtyl-) zumindest interessante andere Reaktionen beobachtet.

Die Iridium-Pincer-Komplexe und -Liganden sind ein Feld, das noch viel Möglichkeit für weitere Forschung bietet. Zum einen sollte sich die Pyrrolalkylierung mit dem Ir-NCP-Komplex sowie dem Triazin-Liganden noch deutlich optimieren lassen. Falls die Katalysatoren nicht zu luftempfindlich sind, wäre es insbesondere vielversprechend die Reaktionen ebenfalls in der Mikrowelle bei deutlichen höheren Temperaturen (und kürzeren Reaktionszeiten) durchzuführen. Auch ein einfaches Protokoll zur Katalysatorvorbildung, bei dem Metallvorläufer und Ligand kurz in der Mikrowelle erhitzt und dann die Reagenzien in das selbe Gefäß hinzugefügt werden, wäre dann vorstellbar.

Dazu könnte versucht werden HAT-Reaktionen und dehydrierende Kupplungen sowohl mit bekannten als auch mit neuen Liganden mit *in situ* gebildeten Katalysatoren durchzuführen. Dadurch könnten diese in der praktischen Handhabung (keine aufwendige Synthese und Isolierung definierter Komplexe nötig) deutlich vereinfacht werden. Hierzu sind bereits weitere Arbeiten im Gang.^[201]

C. Experimenteller Teil

1. Allgemeines

1.1. Arbeitstechnik

Reagenzien: Sofern nicht anders erwähnt, wurden kommerziell erhältliche Reagenzien und Lösungsmittel ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Absolute Lösungsmittel für wasserfreie Reaktionen wurden über Aluminiumoxid filtriert, durch Durchleiten von Argon entgast, unter Argon über Molsieb 4 Å oder 3 Å aufbewahrt und deren Wassergehalt regelmäßig mit Hilfe einer Karl-Fischer-Titrationsapparatur *Schott Instruments* Titroline KF trace überprüft.^[205]

Für Säulenchromatographien sowie teils für Aufarbeitungen, Umkristallisationen etc. wurden technische Lösungsmittel nach einfacher Destillation verwendet.

n-Butyllithium und *t*-Butyllithium wurden vor Gebrauch mit Diphenylelessigsäure oder Salicylaldehyd-Phenylhydrazon titriert.

Claisen-Alkali ist eine Lösung von 6 g KOH in 5 mL Wasser und 25 mL MeOH.

Mikrowelle: *Anton Paar* Monowave 300 Mikrowellen-Synthesereaktor (Spezifikationen: max. Leistung: 850 W, max. Temperatur: 300 °C max. Betriebsdruck: 30 bar), mit einem MAS 24-Autosampler. Als Reaktionsgefäße dienten Borosilikatgläser (Volumen 4, 10 und 30 mL) verschlossen durch eine PEEK-Kappe und ein PTFE-beschichtetes Silikonseptum. Die Innentemperatur wurde durch ein externes Infrarotthermometer gemessen das regelmäßig mittels Rubinthermometer kalibriert wurde.

Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0.040–0.063 mm), Druckluft (ca. 0.1-0.3 bar) zur schnelleren Elution (*Flash*-Chromatographie) verwendet.

1.2. Analytik

DC: *Merck*-Kieselgelplatten mit Fluoreszenzindikator (Glas, G-25, F254). Detektion durch UV-Licht bei $\lambda = 254$ nm oder 366 nm oder durch Anfärben mit einer Mostain-Lösung (10 g $(\text{NH}_4)_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, 0.2 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ und 12 mL conc. H_2SO_4 auf 200 mL H_2O).

NMR: *Bruker* AV-250, AV-360, AV-500, AVHD300, AVHD400, AVHD500 sowie AVC-500. Kopplungskonstanten *J* in Hz. s - Singulett, d - Dublett, t - Triplett, q - Quartett, quin - Quintett, sex - Sextett, sep - Septett, m - Multiplett, app-m - Erscheint als Multiplett m, die angegebenen Kopplungskonstanten entsprechen nicht immer realen

Kopplungen.

$^1\text{H-NMR}$: Chemische Verschiebungen δ in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS). In CDCl_3 wurde TMS als interne Referenz zugegeben, in anderen Lösungsmitteln Referenzierung auf das Lösungsmittelsignal.^[206]

$^{13}\text{C-NMR}$: ^1H -breitbandenkoppelt, δ in ppm relativ zu TMS, referenziert auf das Lösungsmittelsignal.^[206]

$^{31}\text{P-NMR}$: ^1H -breitbandenkoppelt, δ in ppm relativ zu H_3PO_4 (85%), extern auf H_3PO_4 (85%) referenziert.

GC/MS: Gaschromatographische (GC) und massenspektroskopische Analysen (MS) wurden an einer GC-MS-Kopplung von *Thermo Fisher Scientific* durchgeführt (GC-System: *Thermo Fisher Scientific* Trace GC Ultra mit einer TG-SQC-Säule (Länge: 15 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, 0.25 μm Film) mit Helium als Trägergas. Massendetektion: *Thermo Fisher Scientific* ISQ mit Elektronenstoß-Ionisation EI, 70 eV).

Chirale GC: Chirale GC wurden auf einer β -DEX-Säule bzw. *Astec* CHIRALDEX G-TA-Säule (Hewlett-Packard - HP 6890 Series GC System von *Agilent Technologies Inc.*) mit Helium als Trägergas gemessen und mit einem Flammenionisationsdetektor detektiert.

HRMS: Hochauflösende Massenspektren wurden an einem *Thermo Fisher Scientific* DFS High Resolution MS (EI, 70 eV) von der Zentralanalytik der Fakultät für Chemie der TUM aufgenommen.

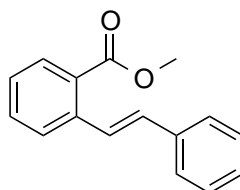
EA: Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Labor der Zentralanalytik der Fakultät für Chemie der TUM durchgeführt.

HPLC: Analytische HPLC wurden auf einer *Daicel Chiracel* OJ- (4.6 \times 250 mm) oder OD-Säule (4.6 \times 250 mm) mit einem *Agilent* 1260 Infinity Standard Autosampler, einer *Agilent* 1260 Infinity Quaternären Pumpe, einem *Agilent* 1290 Infinity thermostatisierbarer Säulenofen und einem *Agilent* 1260 Infinity Dioden-Array-Detektor gemessen.

2. Hydroalkoxylierung

2.1. Synthesen der Substrate

Methyl-(*E*)-2-styrylbenzoat (36)



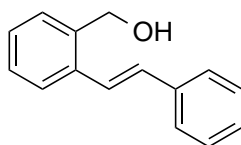
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[99] 2-Iodmethylbenzoat (2.25 mL, 15.0 mmol, 1.00 Äq.), Styrol (2.10 mL, 18.0 mmol, 1.20 Äq.), Triethylamin (4.40 mL, 32.0 mmol, 2.10 Äq.) sowie 323 mg Pd(OAc)₂ (0.48 mmol, 0.03 Äq.) und 251 mg Triphenylphosphin (0.96 mmol, 0.06 Äq.) werden in einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon zusammengegeben und für 5h bei 100 °C zum Rückfluss erhitzt. Direkte Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) ergibt 2.54 g **36** (11.0 mmol, 71%) als gelbes Öl.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.5

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.99 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 7.93 (app-d, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.73 (app-d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.64 – 7.48 (m, 3H, Ar-*H*), 7.45 – 7.13 (m, 4H, Ar-*H*), 7.01 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 3.93 (s, 3H, COOCH₃)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[99]

(*E*)-(2-Styrylphenyl)methanol (**37**)

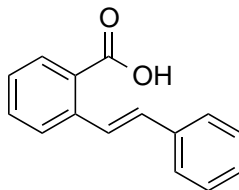


Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[100] Eine Lösung von 2.50 g Methyl-(*E*)-2-Styrylbenzoat (**36**) (11.0 mmol, 1.00 Äq.) in 25.0 mL trockenem Et₂O wird bei 0 °C in einen ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon zu einer Lösung von 494 mg LiAlH₄ (13.0 mmol, 1.20 Äq.) in 120 mL Et₂O gegeben und für 2h gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von wässriger Na₂SO₄-Lösung beendet, das Reaktionsgemisch filtriert, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt und es werden 2.20 g **37** (10.4 mmol, 95%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 4:1): 0.3

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.73 – 7.62 (m, 1H, Ar-*H*), 7.59 – 7.51 (m, 2H, Ar-*H*), 7.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 7.42 – 7.28 (m, 7H, Ar-*H*), 7.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH=CH-Ph), 4.85 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂OH).

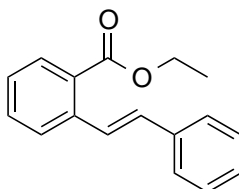
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[100]

2-Styrylbenzoesäure (38)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[99] 2.54 g Methyl-(*E*)-2-styrylbenzoat (10.7 mmol, 1.00 Äq.) werden in einem Gemisch aus 40 mL THF, 10 mL MeOH und 10 mL Wasser gelöst und 764 mg LiOH (32.1 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Die gelbliche Suspension wird bei 70 °C über Nacht gerührt. Nach vollständigen Umsatz des Eduktes (DC-Kontrolle) wird mit 1N HCl_{aq} angesäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der braune Rückstand wird mit kaltem Hexan gewaschen und es werden 2.05 g Produkt (9.10 mmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.17 – 7.95 (m, 2H, Ar-*H*, CH=CH-Ph), 7.75 (app-d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.48 – 7.23 (m, 5H), 7.03 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH=CH-Ph).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[99]

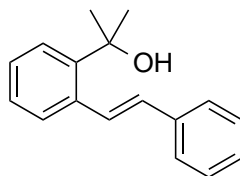
Ethyl-(*E*)-2-styrylbenzoat (39)

Zu einer Lösung von 1.11 g (4.95 mmol, 1.00 Äq.) 2-Styrylbenzoesäure (**38**) und 2.42 g Cs₂CO₃ (7.43 mmol, 1.50 Äq.) in 50 mL Acetonitril werden unter Rühren 1.85 mL (24.8 mmol, 5.00 Äq.) Ethylbromid gegeben und 1 h bei 75 °C erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wird per DC kontrolliert. Nach vollständigem Umsatz wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird in 100 mL DCM aufgenommen, dreimal mit je 30 mL ges. NaHCO₃ (aq.) und zweimal mit je 50 mL Brine gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel entfernt und es werden 0.97 g (3.85 mmol, 78%) einer orange-gelben, zähen Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.99 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.93 (app-dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, Ar- H), 7.72 (app-d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar- H), 7.64 – 7.44 (m, 3H, Ar- H), 7.44 – 7.21 (m, 4H, Ar- H), 7.00 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[207]

(*E*)-2-(2-Styrylphenyl)propan-2-ol (**40**)

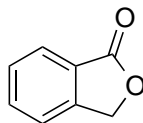


0.80 g Magnesiumspäne (33.0 mmol, 1.10 Äq.) werden in einem 100 mL Schlenkkolben unter Argon vorgelegt, ein Korn Iod dazugegeben und mit 6 mL trockenem Et_2O überschichtet. Dazu wird eine kleine Menge MeI gegeben, gerührt bis die Iodfärbung verschwunden ist und die Grignard-Reaktion begonnen hat und dann das restliche MeI (insgesamt 1.90 mL, 30.0 mmol, 1.00 Äq.) sowie der restliche Diethylether (insgesamt 30 mL) abwechselnd so zugegeben, dass die Reaktion mäßig siedet. Nach beendeter Zugabe wird für 15 min bei RT und für 30 min bei 30 °C gerührt.

12 mL der so hergestellten Grignardlösung (ca. 12 mmol, 3.20 Äq.) werden langsam bei RT zu einer Lösung von 970 mg (3.85 mmol, 1.00 Äq.) Ethyl-(*E*)-2-Styrylbenzoat (**39**) in 7.5 mL trockenem Et_2O gegeben und die Reaktion 4 h bei RT gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt per GC/MS kontrolliert wird. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von 1N HCl (aq.) beendet, dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit je 30 mL H_2O (2x) sowie Brine gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/ EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es werden 447 mg Produkt (1.88 mmol, 49%) erhalten.

R_f (Hexan/ EtOAc 20:1): 0.1

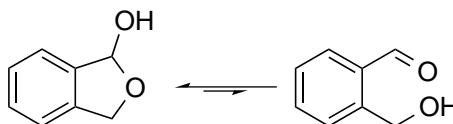
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.12 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 7.63 (app-dd, $J = 7.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (app-dd, $J = 3.6$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.38 (app-t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 1.71 (s, 6H, CH_3).

Isobenzofuran-1(3H)-on (Phthalid, 42)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[208] 5.00 g Phthalsäureanhydrid (33.8 mmol, 1.00 Äq.) und 3.84 g NaBH₄ (101 mmol, 3.00 Äq.) werden in 65 mL THF suspendiert. Unter Kühlung im Wasserbad werden über 1h 16.6 mL Methanol unter Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe werden 65 mL 1N HCl_{aq} zugegeben, das Reaktionsgemisch mit 10N NaOH_{aq} bis zur alkalischen Reaktion (ca. pH 11) versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit conc. HCl angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Es werden 3.11 g Phthalid (23.2 mmol, 69%) als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 (app-d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.75 – 7.64 (m, 1H, Ar-*H*), 7.59 – 7.44 (m, 3H, Ar-*H*), 5.34 (s, 2H, CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[209]

1,3-Dihydroisobenzofuran-1-ol (43)

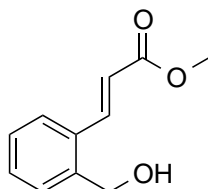
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[210] Es werden 2.00 g Phthalid (14.9 mmol, 1.00 Äq.) in einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon in 80 mL abs. Toluol gelöst. Bei -78 °C werden 10.1 mL einer DIBAL-H-Lösung (1.5 M in Toluol, 15.7 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft und die Reaktion 1.5h bei -78 °C gerührt. Nach Zugabe von 10 mL gesättigter wässriger Na₂SO₄-Lösung wird auf RT erwärmt, weiteres Natriumsulfat zugegeben und für 1h gerührt. Die Suspension wird filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und es werden 1.81 g Rohprodukt (13.2 mmol, 89%) erhalten, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird. Das Produkt wird als Gemisch von Lactol und freiem Aldehyd im Verhältnis 1.00:0.55 erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.09 (s, 1H, Aldehyd-CHO), 7.87 (app-d, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, Aldehyd-Ar-*H*), 7.68 – 7.11 (m, Aldehyd- und Lactol-Ar-*H*), 6.49 (d,

$J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H, Lactol-CHOH), 5.25 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, Lactol-CH₂), 5.02 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, Lactol-CH₂), 4.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Aldehyd-CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[211]

Methyl(*E*)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)acrylat (41)



In einen ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden bei 0 °C 6.50 g Methyl-2-(triphenylphosphanyliden)acetat (19.5 mmol, 1.50 Äq.) zu einer Lösung von 1.80 g Lactol **43** (13.0 mmol, 1.00 Äq.) in 65 mL trockenem Dichlormethan gegeben. Die Reaktion wird über Nacht für 15h gerührt und dabei auf RT erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird der Rückstand per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1) aufgereinigt und es werden 1.84 g (9.60 mmol, 75%) eines leicht gelblichen, zähen Öls erhalten.

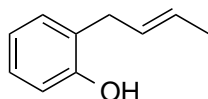
R_f (Hexan/EtOAc 1:1): 0.5

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH=CH-COOMe), 7.61 (app-d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.51 – 7.30 (m, 3H, Ar-H), 6.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CH=CH-COOMe), 4.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH₂-OH), 3.81 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.4 (COOMe), 141.7 (Ar-C), 139.7 (Ar-C), 133.3 (Ar-C), 130.3 (Ar-C), 128.9 (Ar-C), 128.4 (Ar-C), 127.0 (CH=CH), 120.0 (CH=CH), 63.1 (CH₂OH), 51.9 (COOCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[212]

(*E*)-2-(2-Butenyl)phenol (9)



Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[96] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0 °C eine Lösung von 1.50 g Phenol (15.9 mmol, 1.00 Äq.) in 15 mL trockenem Toluol zu einer Suspension von 700 mg NaH (60% in Paraffin, 17.5 mmol,

1.10 Äq.) in 25 mL Toluol getropft. Nach Zugabe von 1.72 mL Crotylchlorid (17.5 mmol, 1.10 Äq.) wird die Reaktion auf RT erwärmt und 24h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 mL H₂O und 50 mL Hexan aufgenommen und dreimal mit je 20 mL 20% NaOH_{aq} sowie einmal mit 20 mL Claisen-Alkali extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte werden mit 6N H₂SO₄ angesäuert, dreimal mit je 50 mL Et₂O extrahiert und die vereinten Ether-Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt und es werden 1.70 g (11.5 mmol, 72%) 2-Crotylphenol als klares, farbloses Öl erhalten.

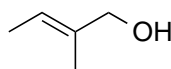
R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.3

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19 – 7.05 (m, 2H, Ar-H), 6.90 – 6.79 (m, 2H, Ar-H), 5.70 – 5.56 (m, 2H, CH₂), 5.07 (app-d, *J* = 2.3 Hz, 1H, OH), 3.35 (app-d, *J* = 1.9 Hz, 2H, CH=CH), 1.75 – 1.65 (m, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.5 (C-OH), 130.4 (Ar-C), 129.0 (Ar-C), 128.0 (Ar-C), 127.7 (Ar-C), 126.0 (Ar-C), 121.0 (CH=CH-CH₃), 116.0 (CH=CH-CH₃), 34.4 (CH₂), 18.0 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[96]

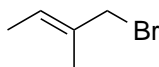
(E)-2-Methylbut-2-en-1-ol (100)



Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[213] In einem ausgeheizten Schlenk Kolben unter Argon werden 3.08 g LiAlH₄ (81.2 mmol, 2.70 Äq.) in 30 mL trockenem Et₂O suspendiert und langsam über eine halbe Stunde eine Lösung von 3.02 g Tiglinsäure (30.2 mmol, 1.00 Äq.) in 20 mL Et₂O zugetropft. Die Suspension wird für 5h zum Rückfluss erhitzt und anschließend über Nacht bei RT weiter gerührt. Zum Beenden der Reaktion werden *langsam* bei 0 °C 20 mL MeOH zugetropft und 150 mL einer gesättigten, wässrigen Na/K-Tartrat-Lösung zugegeben. Um das Gemisch rührfähig zu halten, werden dabei insgesamt zusätzlich 80 mL Et₂O zugegeben und es wird für 2h gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und der größte Teil des Lösungsmittels bei 800 mbar am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 3.09 g einer klaren farblosen Flüssigkeit erhalten, welche ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.50 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH₃CH=C), 4.00 (s, 2H, CH₂OH), 1.67 (s, 3H, CH₃C=CH), 1.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃CH=C).

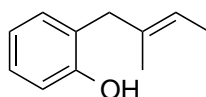
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[213]

(E)-1-Bromo-2-methyl-2-buten (101)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 2.60 g des rohen 2-Methyl-2-butenols in 60 mL trockenem Et₂O vorgelegt und langsam bei 0 °C 1.43 mL (15.1 mmol) PBr₃ zugetropft. Die Reaktion wird für 2.5h bei RT gerührt und durch Zugabe von gesättigter NaHCO_{3(aq)} beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Brine gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des größten Teils des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei 750 mbar werden 3.18 g einer gelblichen Flüssigkeit erhalten, welche ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.69 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, CH₃CH=C), 3.98 (s, 2H, CH₂Br), 1.76 (s, 3H, CH₃C=CH), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH=C).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

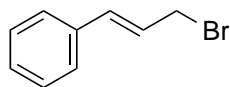
(E)-2-(2-Methyl-2-butenyl)phenol (10)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[96] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0 °C eine Lösung von 1.50 g Phenol (15.9 mmol, 1.00 Äq.) in 15 mL trockenem Toluol zu einer Suspension von 700 mg NaH (60% in Paraffin, 17.5 mmol, 1.10 Äq.) in 25 mL Toluol getropft. Nach Zugabe von 2.46 g des rohen 1-Brom-2-methyl-2-buten wird die Reaktion auf RT erwärmt und 24h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 mL H₂O und 50 mL Hexan aufgenommen und dreimal mit je 20 mL 20% NaOH_{aq} sowie einmal mit 20 mL Claisen-Alkali extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte werden mit 6N H₂SO₄ angesäuert, dreimal mit je 50 mL Et₂O extrahiert und die vereinten Ether-Extrakte über MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt und es werden 934 mg (5.76 mmol, 38%) (E)-2-(2-Methyl-2-butenyl)phenol erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.5

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19 – 7.02 (m, 2H, Ar-*H*), 6.98 – 6.72 (m, 2H, Ar-*H*), 5.50 (app-qq, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 1H, C=CHCH₃), 5.35 (app-d, *J* = 1.3 Hz, 1H, OH), 3.36 (s, 2H, CH₂), 1.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C=CHCH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃C=CH).

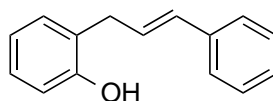
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[96]

(E)-(3-Bromo-1-propenyl)benzol (102)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 2.01 g Zimtalkohol (15.0 mmol, 1.00 Äq.) in 40 mL trockenem Et₂O vorgelegt und langsam bei 0 °C 0.71 mL PBr₃ (7.50 mmol, 1.50 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wird für 3h bei RT gerührt und durch Zugabe von gesättigter NaHCO_{3(aq)} beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Brine gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum werden 2.58 g eines gelblichen nach Zimt riechenden Öls erhalten (13.1 mmol, 87%).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.45 – 7.21 (m, 4H, Ar-H), 6.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 6.39 (dt, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H, Ar-CH-CH), 4.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂Br).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[215]

3-(2-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-propen (13)

Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[96] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0 °C eine Lösung von 0.94 g Phenol (10.0 mmol, 1.00 Äq.) in 10 mL trockenem Toluol zu einer Suspension von 440 mg NaH (60% in Paraffin, 11.0 mmol, 1.10 Äq.) in 15 mL Toluol getropft. Nach Zugabe von 2.17 g Cinnamylbromid (11.0 mmol, 1.10 Äq.) wird die Reaktion auf RT erwärmt und 24h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 mL H₂O und 50 mL Hexan aufgenommen und dreimal mit je 20 mL 20% NaOH_{aq} sowie einmal mit 20 mL Claisen-Alkali extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte werden mit 6N H₂SO₄ angesäuert, dreimal mit je 50 mL Et₂O extrahiert und die vereinten Ether-Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt und es werden 1.32 g (6.28 mmol, 63%) 2-Cinnamylphenol als gelbes Öl erhalten.

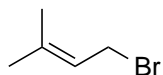
R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.2

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.45 – 7.06 (m, 7H, Ar-H), 6.92 (app-dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 – 6.75 (m, 1H, Ar-H), 6.64 – 6.28 (m, 2H, CH=CH), 4.86 (s, 1H, OH), 3.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.1 (COH), 137.2 (Ar-C), 131.7 (Ar-C), 130.6 (Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.5 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 126.3 (Ar-C), 125.8 (Ar-C), 121.2 ($\text{CH}=\text{CH}$), 115.9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 34.2 (CH_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[216]

1-Bromo-3-methylbut-2-en (103)

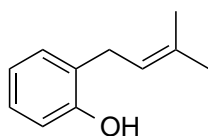


In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 3.00 mL (30.0 mmol, 1.00 Äq.) 3-Methylbut-2-en-1-ol in 80 mL trockenem Et_2O vorgelegt und langsam bei 0°C 1.42 mL (15.0 mmol, 1.50 Äq.) PBr_3 zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt und durch Zugabe von gesättigter $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Brine gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des größten Teils des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei 750 mbar werden 2.95 g einer gelblichen Flüssigkeit erhalten, welche ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.59 – 5.46 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$), 4.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_2Br), 1.78 (s, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[217]

2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)phenol (12)



Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[96] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0°C eine Lösung von 0.77 g Phenol (8.20 mmol, 1.00 Äq.) in 8 mL trockenem Toluol zu einer Suspension von 360 mg NaH (60% in Paraffin, 9.00 mmol, 1.10 Äq.) in 14 mL Toluol getropft. Nach Zugabe von 1.34 g des rohen 1-Brom-3-methyl-2-buten wird die Reaktion auf RT erwärmt und über Nacht 15h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 mL H_2O und 50 mL Hexan aufgenommen und dreimal mit je 20 mL 20% NaOH_{aq} sowie einmal mit 20 mL Claisen-Alkali extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte werden mit 6N H_2SO_4 angesäuert, dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinten Ether-Extrakte über MgSO_4 getrocknet.

Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 30:1) aufgereinigt und es werden 827 mg (5.10 mmol, 62%) 2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)phenol erhalten.

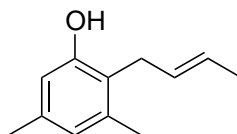
R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.5

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.17 – 7.07 (m, 2H, Ar-*H*), 6.94 – 6.69 (m, 2H, Ar-*H*), 5.32 (app-ddd, $J = 9.1, 4.8, 1.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 5.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, *OH*), 3.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.86 – 1.72 (m, 6H, 2x CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.4 (*COH*), 134.9, 130.1, 127.7, 127.0, 121.9, 120.9, 115.8 (alle Aryl- oder Allyl-*C*), 29.9 (CH_2), 25.9 (CH_3), 18.0 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[218]

(*E*)-2-(But-2-en-1-yl)-3,5-dimethylphenol (11)

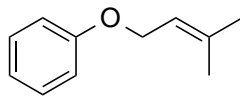


Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[96] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0 °C eine Lösung von 2.44 g 3,5-Dimethylphenol (20.0 mmol, 1.00 Äq.) in 20 mL trockenem Toluol zu einer Suspension von 880 mg NaH (60% in Paraffin, 22.0 mmol, 1.10 Äq.) in 30 mL Toluol getropft. Nach Zugabe von 2.16 mL (22.0 mmol, 1.10 Äq.) Crotylchlorid wird die Reaktion auf RT erwärmt und über Nacht 16h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 mL H_2O und 50 mL Hexan aufgenommen und dreimal mit je 20 mL 20% NaOH_{aq} sowie einmal mit 20 mL Claisen-Alkali extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte werden mit 6N H_2SO_4 angesäuert, dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinten Ether-Extrakte über MgSO_4 getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt und es werden 2.18 g (11.4 mmol, 57%) (*E*)-2-(But-2-en-1-yl)-3,5-dimethylphenol als gelbes, langsam auskristallisierendes, Öl erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.2

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.59 (s, 1H, Ar-*H*), 6.51 (s, 1H, Ar-*H*), 5.65 – 5.38 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.83 (s, 1H, *OH*), 3.38 – 3.23 (m, 2H, CH_2), 2.25 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.24 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$).

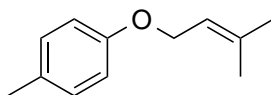
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[219]

((3-Methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzol (3)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 5.65 g Phenol (60.0 mmol, 1.00 Äq.) zu einer Suspension von 9.95 g (72.0 mmol, 1.20 Äq.) K_2CO_3 in trockenem DMF gegeben und für 5 min gerührt. Zu der Reaktion werden 6.93 mL (60.0 mmol, 1.00 Äq.) 1-Brom-3-Methyl-2-buten (**103**) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 25 mL Hexan und 150 mL H_2O werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 25 mL Hexan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 40 mL H_2O (2x) und 50 mL Claisen-Alkali (2x) gewaschen. Die Lösung wird über Aluminiumoxid filtriert, mit Hexan eluiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 5.39 g (33.2 mmol, 55%) einer klaren farblosen Flüssigkeit erhalten.

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.28 (app-dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 2H, Ar- H), 7.02 – 6.84 (m, 3H, Ar- H), 5.50 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, $CH=C(CH_3)_2$), 4.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, OCH_2), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.74 (s, 3H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[220]

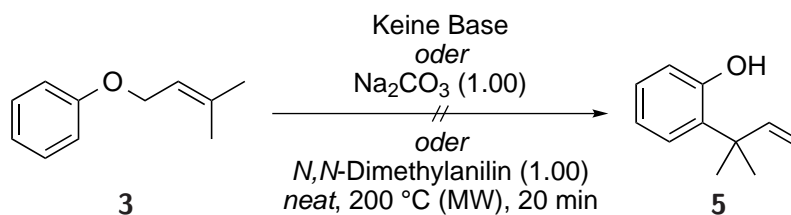
1-Methyl-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzol (4)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 4.33 g (40.0 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Kresol zu einer Suspension von 6.63 g (48.0 mmol, 1.20 Äq.) K_2CO_3 in trockenem DMF gegeben und für 5 min gerührt. Zu der Reaktion werden 4.62 mL (40.0 mmol, 1.00 Äq.) 1-Brom-3-Methyl-2-buten (**103**) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 35 mL Hexan und 130 mL H_2O werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 25 mL Hexan extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 40 mL H_2O (2x) und 50 mL Claisen-Alkali (2x) gewaschen. Die Lösung wird über Aluminiumoxid filtriert, mit Hexan eluiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 4.30 g (24.4 mmol, 61%) einer klaren farblosen Flüssigkeit erhalten.

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar- H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar- H), 5.52 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, $CH=C(CH_3)_2$), 4.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, OCH_2), 2.31 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.81 (s, 3H, CH_3), 1.76 (s, 3H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[221]

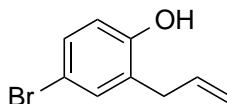
Versuche zur Umlagerung von Dimethylallylphenylether 3



A) 2.47 g (15.2 mmol, 1.00 Äq.) Dimethylallylphenylether **3** werden in ein Mikrowellengefäß gegeben und für 30 min im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) wird ein Gemisch aus Phenol und einem vermutlich mehrfach umgelagerten Reaktionsprodukt erhalten.

B) 810 mg (5.00 mmol, 1.00 Äq.) Dimethylallylphenylether **3** und 530 mg Na₂CO₃ (5.00 mmol, 1.00 Äq.) bzw. 0.63 mL *N,N*-Dimethylanilin (5.00 mmol, 1.00 Äq.) werden in ein Mikrowellengefäß gegeben und für 20 min im Mikrowellenreaktor auf 200 °C erhitzt. Die Reaktion mit Natriumcarbonat wird, da sie laut GC/MS-Analyse wenig Umsatz aufweist, ein weiteres mal für 20 min im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt. In der Reaktion mit Na₂CO₃ kann durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) kein Produkt isoliert werden, die Reaktion mit Dimethylanilin weist laut GC/MS-Analyse mindestens vier verschiedene Verbindungen auf.

2-Allyl-4-bromphenol (16)



Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[96] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0 °C eine Lösung von 8.65 g *p*-Bromphenol (50.0 mmol, 1.00 Äq.) in 50 mL trockenem Toluol zu einer Suspension von 2.20 g NaH (60% in Paraffin, 55.0 mmol, 1.10 Äq.) in 25 mL Toluol getropft. Nach Zugabe von 4.76 mL (55.0 mmol, 1.10 Äq.) Allylbromid wird die Reaktion auf RT erwärmt und über Nacht 15h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 175 mL H₂O und 50 mL Hexan aufgenommen und dreimal mit je 25 mL 20% NaOH_{aq} sowie einmal mit 30 mL Claisen-Alkali extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte werden mit 6N H₂SO₄ angesäuert, dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinten Ether-Extrakte über MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt und es werden 7.06 g (33.1 mmol, 66%) eines rot-braunen Feststoffes erhalten.

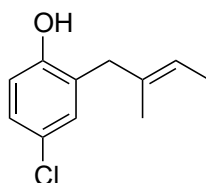
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[222]

R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.1

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.23 (app-dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 2H, ArH), 6.69 (app-d, $J = 9.2$ Hz, 1H, Ar-H), 5.98 (app-ddt, $J = 16.9, 10.8, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.91 (s, 1H, OH), 3.45 – 3.26 (m, 2H, OCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 153.35, 135.58, 133.12, 130.73, 127.77, 117.69, 117.35, 113.06, 34.96.

(E)-4-Chloro-2-(2-methylbut-2-en-1-yl)phenol (15)



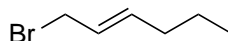
Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[96] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0 °C eine Lösung von 2.78 g *p*-Chlorphenol (21.6 mmol, 1.00 Äq.) in 40 mL trockenem Toluol zu einer Suspension von 0.95 g NaH (60% in Paraffin, 23.8 mmol, 1.10 Äq.) in 40 mL Toluol getropft. Nach Zugabe von 2.74 mL (23.8 mmol, 1.10 Äq.) 1-Brom-2-methyl-2-buten wird die Reaktion auf RT erwärmt und über Nacht 23h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 80 mL H_2O und 80 mL Hexan aufgenommen und dreimal mit je 25 mL 20% NaOH_{aq} sowie einmal mit 30 mL Claisen-Alkali extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte werden mit 6N H_2SO_4 angesäuert, dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinten Ether-Extrakte über MgSO_4 getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt und es werden 2.32 g (11.9 mmol, 55%) des Produkts erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.1

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.17 – 6.98 (m, 2H, Ar-H), 6.75 (app-d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 5.50 (app-dddd, $J = 8.2, 6.7, 5.2, 1.5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_3$), 5.34 (s, 1H, OH), 3.31 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$), 1.65 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{C}=\text{CHCH}_3$), 1.59 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 153.78, 134.30, 130.45, 127.70, 126.64, 125.23, 122.07, 117.26, 41.64, 15.53, 13.47.

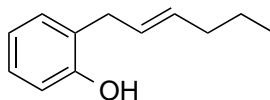
HRMS (EI): Berechnet 196.0649, gefunden 196.0647.

(E)-1-Brom-2-hexen (104)

(E)-2-Hexen-1-ol (5.96 mL, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) wird in einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon in 30 mL trockenem Et₂O gelöst. Bei 0 °C werden langsam 6.84 g PBr₃ (25.3 mmol, 0.51 Äq) hinzugegeben, das Eisbad entfernt, bei Raumtemperatur 4 h gerührt und der Reaktionsfortschritt per GC/MS verfolgt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion vorsichtig durch Zugabe von ges. NaHCO₃ (aq.) beendet, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Brine gewaschen (2x 30 mL) und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleiben 8.46 g eines gelben, noch etwas Et₂O enthaltenden Öls, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.84-5.62 (m, 2H, CH=CH), 3.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H, CH₂Br), 2.21-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.41 (tq, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz, 2H, CH₂), 0.90 (t, J = 6.25 Hz, 3H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[223]

(E)-2-Hex-2-en-1-ylphenol (14)

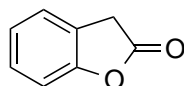
Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[96] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0 °C eine Lösung von 4.42 g Phenol (47.0 mmol, 1.00 Äq.) in 40 mL trockenem Toluol zu einer Suspension von 1.22 g NaH (60% in Paraffin, 51.9 mmol, 1.10 Äq.) in 70 mL Toluol getropft. Nach Zugabe der 8.64 g (E)-1-Brom-2-hexen (**104**) wird die Reaktion auf RT erwärmt und über Nacht 23h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 mL H₂O und 50 mL Hexan aufgenommen und dreimal mit je 35 mL 20% NaOH_{aq} sowie einmal mit 25 mL Claisen-Alkali extrahiert. Die vereinten wässrigen Extrakte werden mit 6N H₂SO₄ angesäuert, dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinten Ether-Extrakte über MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt und es werden 1.71 g (9.70 mmol, 21%) eines gelben Öls erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.1

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.15-7.08 (m, 2H, Ar-*H*), 6.89-6.80 (m, 2H, Ar-*H*), 5.69-5.57 (m, 2H, *CH=CH*), 5.09 (s, 1H, *OH*), 3.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, Ar-*CH}_2\text{CH}*), 2.05-2.00 (m, 2H, *CH}_2*), 1.40 (tq, $J = 7.2$ Hz, 7.2 Hz, 2H, *CH}_2\text{CH}_3*), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, *CH}_3*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.62, 133.31, 130.37, 127.97, 127.94, 125.97, 120.94, 116.03, 34.64, 34.58, 22.61, 13.81.

Benzofuran-2(3*H*)-on (2-Cumaranon, 17)

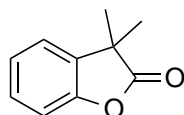


Zu einer Suspension von 25 g (160 mmol, 1.00 Äq.) 2-Hydroxyphenylelessigsäure in 180 mL Toluol werden 276 mg *p*-TsOH (1.60 mmol, 0.01 Äq.) gegeben und die Reaktion 1 h am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von ges. Na_2CO_3 (aq.) werden die Phasen getrennt, die organische Phase mit Wasser und Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen am HV über Nacht werden 20.5 g (153 mmol, 96 %) eines gelben, mit der Zeit langsam auskristallisierenden Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.38 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.00 (m, 2H), 3.74 (s, 2H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[224]

3,3-Dimethylbenzofuran-2(3*H*)-on (18)



Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[225] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 2.96 g Benzofuran-2(3*H*)-on (22.1 mmol, 1.00 Äq.) in 37 mL trockenem DMF vorgelegt und bei 0 °C 4.94 mL MeI (79.4 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Zu der Lösung werden bei 0 °C 19.8 g (143 mmol, 6.50 Äq.) K_2CO_3 gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filter mit EtOAc gewaschen und das Filtrat mit 2N HCl verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung

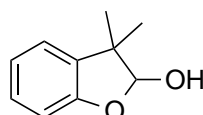
per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) werden 3.02 g (18.6 mmol, 84%) 3,3-Dimethyl-2-cumaranon als leicht gelbes, mit der Zeit auskristallisierendes, Öl erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 40:1): 0.2

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.31 – 7.05 (m, 4H, Ar-*H*), 1.50 (s, 6H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[225]

3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-ol (19)



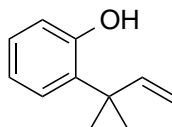
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[226] Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ werden 12.3 mL DIBAL-H (1.5 M in Toluol, 18.5 mmol, 1.30 Äq.) zu einer Lösung von 2.31 g 3,3-Dimethylbenzofuran-2(3*H*)-on (14.2 mmol, 1.00 Äq.) in 30.0 mL trockenem DCM in einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon getropft. Die Reaktion wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wenige Minuten bis zum vollständigen Umsatz laut DC-Kontrolle gerührt, auf RT erwärmt und vorsichtig durch Zugabe von 2N HCl beendet. Die gebildeten Aluminium-Salze werden mit konzentrierter HCl aufgelöst, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und es werden 2.23 g (13.6 mmol, 96%) eines farblosen Feststoffs erhalten. Das Rohprodukt lässt sich per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1) aufreinigen, kann aber ohne weitere Aufreinigung direkt umgesetzt werden.

R_f (Hexan/EtOAc 4:1): 0.3

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.23 – 7.06 (m, 2H, Ar-*H*), 6.99 – 6.89 (m, 1H, Ar-*H*), 6.83 (app-d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1H, Ar-*H*), 5.54 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H, *OH*), 2.91 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H, *CH*), 1.35 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 3H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[226]

2-(2-Methylbut-3-en-2-yl)phenol (5)



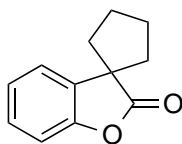
Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[98] Zu einer Suspension von 2.82 g KO^tBu (25.2 mmol, 2.90 Äq.) in 20.0 mL Toluol werden 4.50 g Methyltriphenylphosphoniumbromid (12.6 mmol, 1.46 Äq.) gegeben und die Mischung unter Rühren für 30 min auf 100 °C erhitzt. Die Reaktion wird auf RT abgekühlt, 1.42 g 3,3-Dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-ol (8.65 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und über Nacht für 17h gerührt. Nach Zugabe von je 20 mL Pentan und Wasser werden die Phasen getrennt und zweimal mit je 5 mL Pentan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1) werden 1.08 g 2-(2-Methylbut-3-en-2-yl)phenol (6.65 mmol, 77%) als leicht gelbliches Öl erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.4

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33 – 7.11 (m, 2H, Ar-*H*), 7.00 – 6.78 (m, 2H, Ar-*H*), 6.21 (dd, *J* = 17.7, 10.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.81 (s, 1H, OH), 5.35 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.31 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 1.45 (s, 6H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[227]

2*H*-Spiro[benzofuran-3,1'-cyclopentan]-2-on (20)

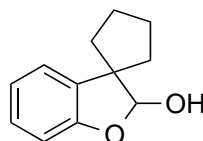


In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 504 mg 60 % NaH (21.0 mmol, 2.10 Äq.) in 6.7 mL trockenem DMF vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 1.34 g (10.0 mmol, 1.00 Äq.) 2-Cumaranon in 3.5 mL DMF zugetropft. Nach beendeter Gasentwicklung werden 2.36 mL (20.0 mmol, 2.00 Äq.) 1,4-Dibrombutan zugetropft und die Reaktion über Nacht 22h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von 2N HCl, Extraktion mit Et₂O (3x) sowie Waschen der vereinten organischen Phasen mit Wasser und Brine. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1) aufgereinigt und es werden 644 mg (3.42 mmol, 34%) Produkt erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 40:1): 0.2

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.33 – 7.25 (m, 1H, Ar-*H*), 7.23 (app-dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.19 – 7.09 (m, 2H, Ar-*H*), 2.39 – 2.22 (m, 2H, CH₂), 2.20 – 2.08 (m, 2H), CH₂, 2.08 – 1.93 (m, 4H, CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[227]

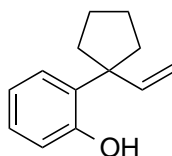
2H-Spiro[benzofuran-3,1'-cyclopentan]-2-ol (22)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 644 mg Lacton **20** (3.42 mmol, 1.00 Äq.) in 7 mL trockenem DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei -78 °C werden langsam 2.73 mL DIBAL-H (1.5 M in Toluol, 4.10 mmol, 1.20 Äq.) zugetropft, der vollständige Umsatz per DC überprüft und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 1 N HCl beendet. Nach Aufwärmen auf RT werden die gebildeten Aluminiumsalze mit konz. HCl aufgelöst, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt über Nacht am HV getrocknet. Es werden 551 mg (2.90 mmol, 85%) farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.21 – 7.07 (m, 2H, Ar-*H*), 7.02 – 6.75 (m, 2H, Ar-*H*), 5.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, *CHOH*), 2.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *CHOH*), 2.07 – 1.59 (m, 8H, Cyclopentyl-*H*).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 128.08, 122.85, 121.45, 109.90, 107.66, 40.24, 31.08, 25.14, 24.73.

HRMS (EI): Berechnet: 190.0988, Gefunden: 190.0992

2-(1-Vinylcyclopentyl)phenol (24)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 2.26 g Methyltriphenylphosphoniumbromid (6.33 mmol, 1.10 Äq.) in 17 mL trockenem THF suspendiert, 1.43 g (12.8 mmol, 2.22 Äq.) KO^tBu zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Zu der gelben Mischung werden 1.09 g (5.75 mmol, 1.00 Äq.) des 5-Ringlactols **22** gegeben und über Nacht 16h bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wird mit H₂O und Et₂O verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase 2x mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, das Rohprodukt beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer auf Silicagel adsorbiert und per

Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es werden 634 mg (3.37 mmol, 59%) Produkt erhalten.

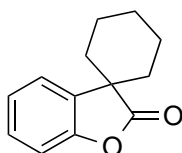
R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.2

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.32 – 7.00 (m, 2H, Ar-*H*), 6.98 – 6.76 (m, 2H, Ar-*H*), 6.07 (dd, $J = 17.6, 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.36 (s, 1H, *OH*), 5.28 – 5.04 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.02 (br s, 4H, Cyclopentyl-*H*), 1.72 (app-d, $J = 4.8$ Hz, 4H, Cyclopentyl-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.56, 144.86, 131.28, 128.05, 126.71, 120.54, 117.52, 113.44, 52.17, 36.37, 23.22.

HRMS (EI): Berechnet: 188.1196, Gefunden: 188.1193

2*H*-Spiro[benzofuran-3,1'-cyclohexan]-2-on (21)



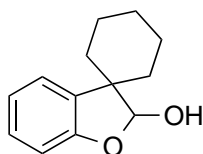
In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 504 mg 60 % NaH (21.0 mmol, 2.10 Äq.) in 6.7 mL trockenem DMF vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 1.34 g (10.0 mmol, 1.00 Äq.) 2-Cumaranon in 3.5 mL DMF zugetropft. Nach beendeter Gasentwicklung werden 4.60 g (20.0 mmol, 2.00 Äq.) 1,5-Dibrompentan zugetropft und die Reaktion über Nacht 22h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Zugabe von 2N HCl, Extraktion mit Et_2O (3x) sowie Waschen der vereinten organischen Phasen mit Wasser und Brine. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1) aufgereinigt und es werden 712 mg (3.52 mmol, 35%) Produkt erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 40:1): 0.2

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.40 (app-d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.02 (m, 2H), 2.12 – 1.81 (m, 4H), 1.85 – 1.56 (m, 6H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[227]

2*H*-Spiro[benzofuran-3,1'-cyclohexan]-2-ol (23)



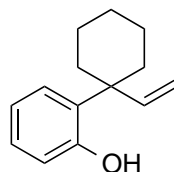
In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 2.77 g Lacton **21** (13.7 mmol, 1.00 Äq.) in 33 mL trockenem DCM gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei -78 °C werden langsam 9.59 mL DIBAL-H (1.5 M in Toluol, 14.4 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft, der vollständige Umsatz per DC überprüft und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 1 N HCl beendet. Nach Aufwärmen auf RT werden die gebildeten Aluminiumsalze mit konz. HCl aufgelöst, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt über Nacht am HV getrocknet. Es werden 2.45 g (12.0 mmol, 88%) farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.23 – 7.07 (m, 2H, Ar-*H*), 6.94 (app-d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.84 (app-d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 5.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H, *CHOH*), 2.81 (d, J = 6.4 Hz, 1H, *CHOH*), 2.11 – 1.95 (m, 1H, Cy-*H*), 1.87 – 1.66 (m, 4H, Cy-*H*), 1.67 – 1.30 (m, 5H, Cy-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 156.61, 128.18, 123.22, 121.25, 110.15, 105.41, 49.13, 36.80, 29.42, 25.45, 23.60, 22.98.

HRMS (EI): Berechnet: 204.1145, Gefunden: 204.1144

2-(1-Vinylcyclohexyl)phenol (**25**)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 4.72 g Methyltriphenylphosphoniumbromid (13.2 mmol, 1.10 Äq.) in 36 mL trockenem THF suspendiert, 2.98 g (26.6 mmol, 2.22 Äq.) KO^tBu zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Zu der gelben Mischung werden 2.45 g (12.0 mmol, 1.00 Äq.) des 5-Ringlactols **22** gegeben und über Nacht 16h bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wird mit H_2O und Et_2O verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase 2x mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Rohprodukt beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer auf Silicagel adsorbiert und anschließend per Säulenchromatographie (Hexan/ EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es werden 2.02 g (10.0 mmol, 83%) Produkt erhalten.

R_f (Hexan/ EtOAc 20:1): 0.2

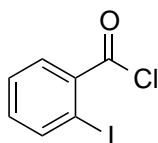
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.33 (app-dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.15 (app-td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.93 (app-td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.84 (app-dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.17 (dd, J = 17.8, 10.8 Hz, 1H, *CH=CH}_2*), 5.54

(s, 1H, *OH*), 5.33 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ *cis*), 5.19 (dd, $J = 17.8, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ *trans*), 2.14 – 1.77 (m, 3H, *Cy-H*), 1.59 (1.75 – 1.49 (m, 5H, *Cy-H*), 1.50 – 1.31 (m, 1H, *Cy-H*).

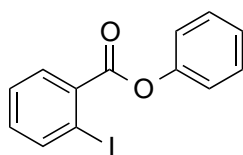
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.52, 145.72, 132.26, 127.86, 127.34, 120.74, 118.26, 114.95, 43.87, 35.09, 26.27, 22.37.

HRMS (EI): Berechnet: 202.1352, Gefunden: 202.1355

2-Iodbenzoesäurephenylester (61)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 29.8 g (120 mmol, 1.00 Äq.) 2-Iodbenzoesäure in 140 mL Toluol suspendiert und ca. 0.5 mL DMF zugegeben. Zu der Suspension werden 43.5 mL Thionylchlorid (600 mmol, 5.00 Äq.) gegeben und die Reaktion auf 40 °C erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist (ca. 1h). Lösungsmittel und restliches Thionylchlorid werden am Vakuum entfernt und der Rückstand am HV über Nacht getrocknet.

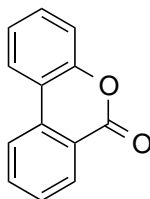


Das 2-Iodbenzoylchlorid wird in 120 mL trockenem Et_2O suspendiert, 11.3 g Phenol (120 mmol, 1.00 Äq.) sowie vorsichtig 18.3 mL NEt_3 (132 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben. Dabei wird immer wieder soviel Et_2O nachgegeben dass die Suspension rührfähig bleibt und die Reaktion wird für 1h bei RT gerührt. Nach Abfiltrieren des ausgefallenen Feststoffs wird dieser in Wasser gelöst und zweimal mit Et_2O extrahiert. Das Filtrat und die Extrakte werden vereint, mit Wasser und Brine gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum werden 37.2 g (115 mmol, 96%) eines gelben Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.05 (app-ddd, $J = 13.0, 7.9, 1.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.13 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165.1, 150.9, 141.8, 134.5, 133.3, 131.6, 129.7, 128.2, 126.3, 121.7, 94.7.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[228]

6H-Benzo[c]chromen-6-on (58)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[102]

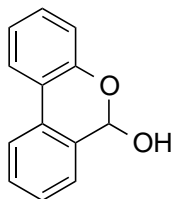
Small scale: In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 120 mg (0.37 mmol, 1.00 Äq.) *o*-Iodbenzoesäurephenylester in 4 mL trockenem DMF vorgelegt, 72.0 mg NaOAc (0.88 mmol, 2.00 Äq.) und 8.3 mg Pd(OAc)₂ (0.04 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben und die Reaktion 1 h auf 150 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) erhitzt. Nach Verdünnen des Gemisches mit 4 mL EtOAc wird viel 2N HCl zugegeben, filtriert und die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird mit EtOAc extrahiert und das Rohprodukt beim Entfernen des Lösungsmittels aus den vereinten organischen Phasen auf Kieselgel adsorbiert. Nach Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) werden 61.0 mg (0.31 mmol, 84%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Large scale: In einem ausgeheizten Kolben unter Argon werden 13.3 g (40.9 mmol, 1.00 Äq.) *o*-Iodbenzoesäurephenylester in 200 mL trockenem DMF vorgelegt, 6.72 g NaOAc (81.9 mmol, 2.00 Äq.) und 918 mg Pd(OAc)₂ (4.09 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben und die Reaktion auf 145 °C erhitzt. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit EtOAc auf 250 mL verdünnt und in 900 mL 2N HCl gegeben. Die Phasen werden getrennt und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Brine waschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Um noch enthaltene Essigsäure zu entfernen wird der Rückstand in Et₂O gelöst, mit ges. NaHCO₃ (aq., 2x), Wasser und Brine gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird aus wenig EtOH kristallisiert, filtriert, mit kalten EtOH gewaschen und am HV getrocknet. Aus den Mutterlaugen kristallisiert bei -20 °C eine weitere Fraktion aus, die ebenfalls abfiltriert, mit kalten EtOH gewaschen und am HV getrocknet wird. Insgesamt werden 2.79 g (14.2 mmol, 35 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.29

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.48 – 8.34 (m, 1H), 8.24 – 7.99 (m, 2H), 7.84 (app-td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[102]

6H-Benzo[c]chromen-6-ol (59)

In einem ausgeheizten Schlenk Kolben unter Argon werden 742 mg 6H-Benzo[c]chromen-6-on (3.78 mmol, 1.00 Äq.) in 9.1 mL trockenem DCM gelöst, bei -78 °C langsam 2.65 mL DIBAL-*H* (1.5 M in Toluol, 3.97 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben und 10 min bei -78 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von 0.15 mL Wasser, 0.15 mL 20 % NaOH und 0.38 mL Wasser beendet, auf RT erwärmt und 15 min gerührt. Zu dem trüben Gemisch wird MgSO₄ gegeben, weitere 15 min gerührt und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und es werden 669 mg (3.38 mmol, 89 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

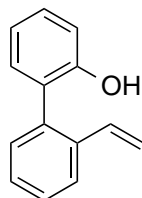
R_f (Hexan/EtOAc 4:1): 0.3

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (app-dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.55 – 7.45 (m, 1H, Ar-*H*), 7.38 (app-d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.36 – 7.22 (m, 2H, Ar-*H*), 7.13 (app-t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar-*H*), 6.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, *CHOH*), 3.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *CHOH*).

¹H-NMR (250 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 7.67 (app-dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.63 – 7.53 (m, 1H, Ar-*H*), 7.32 – 7.22 (m, 3H, Ar-*H*), 7.22 – 6.90 (m, 3H, Ar-*H*), 6.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *CHOH*), 2.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *CHOH*).

¹³C-NMR (63 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 151.43, 131.89, 129.82, 129.53, 128.89, 127.84, 126.54, 123.33, 122.43, 122.21, 121.48, 118.97, 93.15.

HRMS (EI): Berechnet 198.0675, gefunden 198.0670.

2'-Vinyl-[1,1'-biphenyl]-2-ol (60)

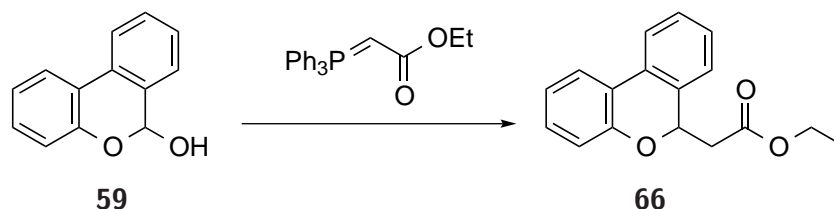
In einem ausgeheizten Schlenk Kolben unter Argon werden 1.23 g (3.45 mmol, 1.20 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 7.5 mL trockenem THF suspendiert, 404 mg (3.60 mmol, 1.25 Äq.) KO^tBu zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Zu der tiefgelben Suspension werden 570 mg (2.88 mmol, 1.00 Äq.) 6*H*-Benzo[*c*]chromen-6-ol gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe eines weiteren Äquivalents KO^tBu wird 1 h bei RT bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) weitergerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert, mit THF gewaschen und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 mL THF aufgenommen, das Phosphinoxid mit Hexan gefällt, über Celite abfiltriert und diese Prozedur noch zweimal wiederholt. Das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) gereinigt und es werden 271 mg (1.38 mmol, 46 %) eines leicht gelben Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.72 (app-dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.40 (app-dtd, $J = 22.3, 7.4, 1.4$ Hz, 2H, Ar-*H*), 7.35 – 7.19 (m, 3H, Ar-*H*), 7.13 (app-dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.04 – 6.91 (m, 2H, Ar-*H*), 6.56 (dd, $J = 17.5, 11.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.74 (dd, $J = 17.5, 1.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.22 (dd, $J = 10.9, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.76 (s, 1H, *OH*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152.66, 136.76, 134.94, 134.41, 130.96, 130.76, 129.41, 128.67, 128.40, 126.74, 125.68, 120.50, 115.88, 115.54.

Die Verbindung ist in der Literatur bekannt.^[229]

Umsetzung von Lactol **59** mit Ethyl(triphenylphosphoranyliden)acetat



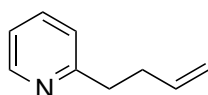
In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 98.0 mg Ethyl(triphenylphosphoranyliden)acetat (0.28 mmol, 1.10 Äq.) in 0.75 mL trockenem THF vorgelegt und 50.0 mg 2'-Vinyl-[1,1'-biphenyl]-2-ol (0.25 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wird für 19 h bei RT gerührt, der Reaktionsfortschritt per GC/MS verfolgt und anschließend über Celite filtriert. Das Filtrat wird zum Fällen des Phosphinoxids mit Hexan versetzt, erneut über Celite filtriert, der Filter mit Et_2O gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) gereinigt und es werden 18.0 mg (0.07 mmol, 27 %) des cyclisierten Produktes **66** erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.1

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.82 – 7.64 (m, 2H, Ar-*H*), 7.38 (app-td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.31 – 7.21 (m, 2H, Ar-*H*), 7.19 – 7.15 (m, 1H, Ar-*H*), 7.06 (app-td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 6.96 (app-dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 5.70 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H, OCHCH_2), 4.19 (app-qq, J = 10.8, 7.1 Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.93 (dd, J = 15.1, 8.9 Hz, 1H, OCHCH_2), 2.67 (dd, J = 15.1, 5.1 Hz, 1H, OCHCH_2), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[230]

2-(3-Butenyl)pyridin (106)

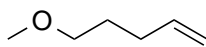


Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[231] In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 1.49 mL (15.0 mmol, 1.00 Äq.) α -Picolin in THF vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Bei -78°C werden 11.8 mL *t*-BuLi (1.34 M in Pentan, 15.8 mmol, 1.05 Äq.) zugegeben und für eine Stunde gerührt. Zu der tiefroten Lösung werden langsam bei -78°C 1.43 mL (16.5 mmol, 1.10 Äq.) Allylbromid gegeben, die Reaktion langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 1.34 g Produkt (10.1 mmol, 67 %) als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.65 – 8.47 (m, 1H, Ar-*H*), 7.58 (app-td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.21 – 7.07 (m, 2H, Ar-*H*), 6.04 – 5.74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.18 – 4.88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.89 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.60 – 2.36 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[232]

5-Methoxy-1-penten (107)

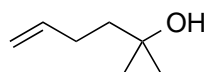


In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 720 mg NaH (60 wt-% in Paraffin, 18.0 mmol, 1.20 Äq.) in 15.0 mL Et_2O vorgelegt und unter Rühren bei RT 1.56 mL Pent-4-en-1-ol (15.0 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung werden 1.03 mL (16.5 mmol, 1.10 Äq.) MeI zugegeben und die farblose Suspension über Nacht gerührt. Um vollständigen Umsatz (Kontrolle per GC/MS) zu erreichen, werden weitere 1.03 mL MeI zugegeben und für 24 h bei RT weitergerührt. Restliches

Methyliodid wird durch Zugabe von wenig Triethylamin zerstört und die Reaktion mit 2N NaOH versetzt. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase mit Wasser und Brine gewaschen und das Produkt am Kugelrohr bei 105 °C Ofentemperatur destilliert. Um Reste von Triethylamin zu entfernen, wird das Destillat in Et₂O gelöst, mit 2N HCl (2x), Wasser und Brine gewaschen und das Lösungsmittel am Vakuum bei 800 mbar entfernt. Es werden 205 mg eines gelben Öls erhalten (2.05 mmol, 14 %).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.09 – 4.90 (m, 2H, CH=CH₂), 3.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 2.22 – 2.02 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H).

2-Methylhex-5-en-2-ol (69)

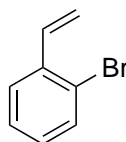


In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 1.34 g (56.0 mmol, 2.80 Äq.) Magnesiumspäne und ein Korn Iod mit Et₂O überschichtet und ein Zehntel von 3.13 mL (50.0 mmol, 2.50 Äq.) MeI unter Rühren zugegeben. Nach Entfärben des Gemisches und Erkennbarem Beginn der Reaktion werden das restliche MeI und der Rest von 50 mL Et₂O unter Rühren so zugegeben, dass die Reaktion kontrolliert siedet. Nach 1 h Rühren bei RT wird auf 0 °C gekühlt, 2.56 g (20.0 mmol, 1.00 Äq.) 4-Pentensäureethylester zugegeben und 1 h bei 0 °C sowie 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von ges. NH₄Cl bei 0 °C beendet, dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃ (aq.), Wasser und Brine gewaschen. Nach Entfernen des größten Teils des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird eine gelbe, klare Flüssigkeit erhalten, welche ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.86 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.11 – 4.92 (m, 2H, CH=CH₂), 2.23 – 2.08 (m, 2H, CH₂=CHCH₂), 1.66 – 1.51 (m, 2H, CH₂(CH₃)₂), 1.34 – 1.15 (m, 6H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[233]

2-Bromstyrol (44)

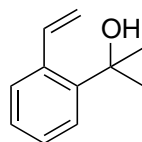


Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[234] In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden zu einer Suspension von 10.6 g (29.7 mmol, 1.10 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 90 mL trockenem THF 3.37 g KO^tBu (30.0 mmol, 1.11 Äq.) gegeben und für 30 min bei RT gerührt. Zu der zitronengelben Suspension wird langsam 3.10 mL (27.0 mmol, 1.00 Äq.) 2-Brombenzaldehyd gegeben und 1 h bei RT gerührt. Nach Filtration über Celite wird das Phosphinoxid mit Hexan gefällt, durch nochmalige Filtration über Celite abgetrennt und das Rohprodukt über eine Silicasäule filtriert und mit Hexan eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 4.57 g (24.8 mmol, 92 %) einer klaren, farblosen Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.55 (app-dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.36 – 7.18 (m, 1H, Ar-*H*), 7.18 – 6.97 (m, 2H, Ar-*H*+CH=CH₂), 5.70 (app-d, J = 17.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.36 (app-d, J = 11.1 Hz, 1H, CH=CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[235]

2-(2-Vinylphenyl)propan-2-ol (45)



Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[236] In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 766 mg Magnesiumspäne (32.0 mmol, 1.50 Äq.) in 26 mL trockenem THF suspendiert. Zu der Suspension wird langsam unter Rühren (30 min) bei 0 °C eine Lösung von 3.91 g (21.3 mmol, 1.00 Äq.) 2-Bromstyrol in 13 mL THF zugegeben und die Reaktion 1 h bei RT gerührt. Zu der leicht gelblichen Mischung wird bei 0 °C eine Lösung von 3.13 mL (42.6 mmol, 2.00 Äq.) Aceton in 7 mL THF gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Versetzen mit ges. NH₄Cl (aq.) bei 0 °C beendet und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃ (aq.), Wasser und Brine gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt und es werden 1.75 g (10.8 mmol, 51 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

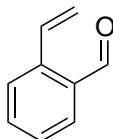
R_f (Hexan/EtOAc 20:1): 0.1

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.63 (app-dd, J = 17.4, 10.9 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.46 (app-ddd, J = 7.4, 5.0, 3.4 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.30 – 7.17 (m, 3H, Ar-*H*+CH=CH₂), 5.51 (dd, J = 17.3, 1.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.27 (dd, J = 10.9, 1.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 1.81 (s, 1H, OH), 1.67 (s, 6H, CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 144.90, 138.32, 137.40, 128.72, 127.61, 127.53, 125.13, 115.37, 73.81 ($C(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 31.51 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[236]

2-Vinylbenzaldehyd (49)



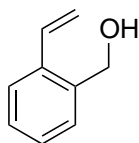
In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu in einer Lösung von 4.57 g (24.9 mmol, 1.00 Äq.) 2-Bromstyrol in 25 mL trockenem THF langsam 18.3 mL *n*-BuLi (1.5 M in Hexan, 27.4 mmol, 1.10 Äq.) getropft und 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Zu der Reaktion werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 5.00 mL DMF (64.6 mmol, 2.60 Äq.) getropft, weitere 5 min gerührt und auf RT erwärmt. Das Gemisch wird mit 50 mL 6N HCl versetzt, dreimal mit Et_2O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und Brine gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt und es werden 1.73 g (13.1 mmol, 53 %) einer hellgelben Flüssigkeit erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.35

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.30 (s, 1H, CHO), 7.83 (app-d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.66 – 7.35 (m, 4H, Ar-*H*+ $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.70 (dd, $J = 17.5, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.52 (dd, $J = 11.1, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[237]

(2-Vinylphenyl)methanol (50)



Zu einer Lösung von 1.73 g (13.1 mmol, 1.00 Äq.) 2-Vinylbenzaldehyd in 40 mL EtOH wird eine Suspension von 743 mg (19.7 mmol, 1.50 Äq.) NaBH_4 in 20 mL EtOH langsam zugegeben und für 30 min bei RT bis zum vollständigen Umsatz laut DC gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2N HCl beendet, kurz gerührt und zweimal mit

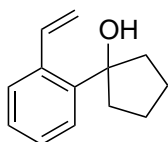
Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser (2x) und Brine gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 1.41 g (10.6 mmol, 80 %) eines gelben Öls erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.53 (app-dd, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.42 – 7.23 (m, 3H, Ar-*H*), 7.06 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.70 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.36 (dd, *J* = 11.0, 1.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.76 (s, 2H, CH₂OH).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 137.55 (*C*-Ar), 136.69 (*C*-Ar), 133.81 (*C*-Ar), 128.33 (*C*-Ar), 128.20 (*C*-Ar), 127.93 (*C*-Ar), 126.02 (CH=CH₂), 116.52 (CH=CH₂), 63.45 (CH₂OH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[227]

1-(2-Vinylphenyl)cyclopentan-1-ol (46)

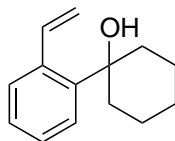


In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird bei 0 °C eine Lösung von 0.55 mL 2-Bromstyrol (4.40 mmol, 1.00 Äq.) in 6 mL trockenem THF zu einer Suspension von 287 mg (12.0 mmol, 2.72 Äq.) Magnesium in 10 mL THF und 1 h bei RT gerührt. Zu der Reaktion werden 1.34 g (4.4 mmol, 1.00 Äq.) wasserfreies CeCl₃ sowie bei 0 °C eine Lösung von 0.78 mL (8.00 mmol, 1.81 Äq.) Cyclopentanon in 3 mL THF gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die weiße Suspension wird mit ges. NH₄Cl (aq.) gelöst, über Celite filtriert und der Filter mit Et₂O gewaschen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und Brine gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt und es werden 336 mg (1.78 mmol, 22%) eines gelben Öls erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.2

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.66 – 7.51 (m, 2H, Ar-*H*, CH=CH₂), 7.50 – 7.41 (m, 1H, Ar-*H*), 7.38 – 7.16 (m, 2H, Ar-*H*), 5.55 (dd, *J* = 17.5, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂ *trans*), 5.27 (dd, *J* = 10.9, 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂ *cis*), 2.23 – 2.05 (m, 4H, CH₂), 2.02 – 1.87 (m, 1H, CH₂), 1.86 – 1.70 (m, 1H, CH₂), 1.70 – 1.51 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.94, 138.19, 137.89, 128.07, 127.54, 127.23, 125.13, 115.12, 83.92, 40.54, 23.58.

1-(2-Vinylphenyl)cyclohexan-1-ol (47)

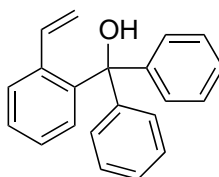
In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 359 mg (15.0 mmol, 1.50 Äq.) Magnesiumspäne in 13 mL trockenem THF vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 1.25 mL 2-Bromstyrol (10.0 mmol, 1.00 Äq.) in 7 mL THF zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei RT gerührt und bei 0 °C eine Lösung von 2.07 mL (20.0 mmol, 2.00 Äq.) Cyclohexanon in 4 mL THF zugegeben. Die Reaktion wird 1.5 h bei RT gerührt, durch Zugabe von ges. NH₄Cl (aq.) bei 0 °C beendet und dreimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃ (aq.), Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/EtOAc 20:1) und es werden 1.17 g (5.76 mmol, 58 %) einer klaren, farblosen Flüssigkeit erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.26

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (app-dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.17 (m, 2H), 5.48 (dd, *J* = 17.5, 1.7 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 11.0, 1.7 Hz, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.70 (m, 4H), 1.68 – 1.57 (m, 3H), 1.36 – 1.16 (m, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 145.38, 138.71, 137.85, 128.95, 127.57, 127.38, 125.18, 114.93, 74.35, 38.19, 25.68, 22.27.

HRMS (EI): Berechnet 202.1352, gefunden 202.1348.

Diphenyl(2-vinylphenyl)methanol (48)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 287 mg (12.0 mmol, 1.50 Äq.) Magnesiumspäne in 10 mL trockenem THF vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 1.00 mL 2-Bromstyrol (8.00 mmol, 1.00 Äq.) in 6 mL THF zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei RT gerührt und bei 0 °C eine Lösung von 2.92 mL (16.0 mmol, 2.00 Äq.) Benzophenon in 3 mL THF zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion

wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl (aq.) beendet und viermal mit Et_2O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/ EtOAc 30:1) und um Benzophenon abzutrennen in 12 mL DCM gelöst und mit 5 mL Hexan über Nacht bei 4 °C gefällt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Hexan gewaschen. Nach Trocknen am HV werden 784 mg (2.90 mmol, 37%) eines farblosen, kristallinen Feststoffs erhalten.

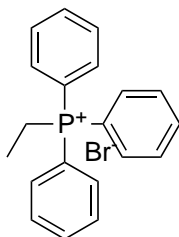
R_f (Hexan/ EtOAc 10:1): 0.27

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.49 (app-dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 7H), 7.27 – 7.23 (m, 5H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (app-td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H), 6.65 (app-dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H), 3.36 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 146.52, 143.95, 137.76, 137.17, 129.42, 128.56, 128.51, 128.06, 127.95, 127.82, 127.29, 127.23, 126.94, 126.88, 116.64, 82.78.

HRMS (EI): Berechnet: 286.1352, Gefunden: 286.1337

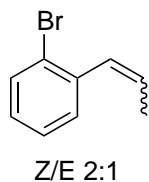
Ethyltriphenylphosphoniumbromid (108)



26.2 g (0.10 mol, 1.00 Äq.) Triphenylphosphin werden in 100 mL (1.34 mol, 13.4 Äq.) Bromethan gelöst und 48 h zum Rückfluss erhitzt. Der ausgefallene farblose Feststoff wird abfiltriert, mit Et_2O gewaschen und am HV getrocknet. Es werden 28.9 g (78.0 mmol, 78%) des Wittigsalzes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 8.20 – 7.47 (m, 15H, Ar-H), 3.62 (dq, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.22 (dt, $J = 20.1, 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

$^{31}\text{P-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 30.76.

1-Bromo-2-(1-prop-1-en-1-yl)benzol (51)

In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 6.18 g (16.7 mmol, 1.11 Äq.) Ethyltriphenylphosphoniumbromid in 45 mL trockenem THF suspendiert, 1.85 g KO^tBu (16.5 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Zu der Suspension werden 1.75 mL (15.0 mmol, 1.00 Äq.) 2-Brombenzaldehyd getropft und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingengt, in 75 mL Et_2O suspendiert, über Celite filtriert und mit Et_2O gewaschen. Aus dem Filtrat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über eine Silicasäule filtriert und mit Hexan eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 2.18 g (11.1 mmol, 74%) einer klaren, farblosen Flüssigkeit mit einem *Z/E*-Verhältnis von ca. 2:1 erhalten.

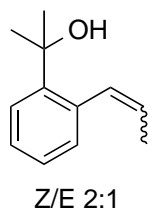
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.63 – 7.55 (m, Ar-*H*), 7.52 (app-dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, Ar-*H*), 7.47 (app-dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, Ar-*H*), 7.39 – 7.16 (m, Ar-*H*), 7.20 – 6.98 (m, Ar-*H*),

E-Isomer: 6.73 (dd, $J = 15.6, 1.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 6.18 (dq, $J = 15.6, 6.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.92 (dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$),

Z-Isomer: 6.48 (dd, $J = 11.4, 1.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.89 (dq, $J = 11.4, 7.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 1.78 (dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 137.70, 137.36, 132.79, 132.57, 130.64, 129.90, 129.38, 128.86, 128.13, 128.06, 127.37, 126.80, 126.75, 124.03, 122.98, 18.66 (*E-CH*₃), 14.34 (*Z-CH*₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[238]

2-(2-(Prop-1-en-1-yl)phenyl)propan-2-ol (52)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 399 mg (16.7 mmol, 1.50 Äq.) Magnesiumspäne in 14 mL trockenem THF vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 2.18 mL Bromopropenylbenzol **51** (11.1 mmol, 1.00 Äq.) in 8 mL THF zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei RT gerührt und bei 0 °C eine Lösung von 1.63 mL (22.2 mmol, 2.00 Äq.) Aceton in 4 mL THF zugegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl (aq.) bei 0 °C beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/EtOAc 10:1) und es werden 1.13 g (6.41 mmol, 58%) einer gelben Flüssigkeit erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.12 **¹H-NMR** (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.57 – 7.49 (m), 7.49 – 7.34 (m), 7.31 – 7.16 (m), 7.10 (app-dd, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2H),

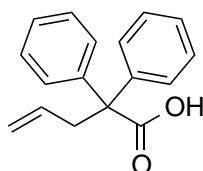
E-Isomer: 6.06 – 5.91 (m, CH=CHCH₃), 1.90 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, CH=CHCH₃), 1.66 (s, 6H, (CH₃)₂),

Z-Isomer: 6.93 (dd, *J* = 11.3, 1.9 Hz, CH=CHCH₃), 5.85 (dq, *J* = 11.3, 6.9 Hz, CH=CHCH₃), 1.64 (app-d, überlagert, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 12H, (CH₃)₂).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃, Isomerengemisch): δ (ppm) = 146.24, 144.30, 137.18, 135.02, 131.81, 131.71, 131.50, 130.53, 128.86, 127.69, 127.30, 127.24, 127.01, 126.91, 126.68, 126.53, 124.99, 124.88, 73.63, 31.23, 30.69, 18.77, 14.36.

Die relativen chemischen Verschiebungen von *E*- und *Z*-Isomer passen zu in der Literatur veröffentlichten, in CCl₄ gemessenen.^[239]

2,2-Diphenyl-pent-4-en-1-ol (**67**)

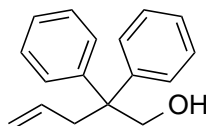


In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 10.6 g (50.0 mmol, 1.00 Äq.) Diphenylessigsäure in 100 mL trockenem THF vorgelegt und unter Rühren langsam bei RT *n*-BuLi (in Hexan, nominell 1.7 M) bis zum Äquivalenzpunkt (Farbumschlag von farblos nach gelb) zugegeben. Die gleiche Menge BuLi wird nochmal zugegeben (insgesamt 56 mL, 100 mmol, 2.00 Äq.) und die Reaktion 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 4.75 mL (55 mmol, 1.10 Äq.) Allylbromid wird über Nacht rühren gelassen, 50 mL H₂O zugesetzt, 1 h gerührt und mit je 100 mL 2N HCl und Et₂O versetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit Wasser und Brine gewaschen, über

Na₂SO₄ getrocknet imd das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Es werden 14.6 g Rohprodukt (2-Allyl-2,2-diphenyllessigsäure (**109**)) als gelbes, langsam auskristallisierendes Öl erhalten, welches vollständig ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.45 – 7.15 (m, 10H, Ar-H), 5.74 – 5.44 (m, 1H, CH=CH₂), 5.00 – 4.85 (m, 2H, CH=CH₂), 3.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[240]



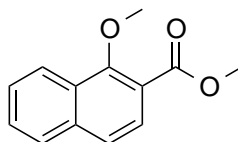
In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wird **109** in 60 mL trockenem Et₂O suspendiert, portionsweise vorsichtig unter Kühlung im Wasserbad 1.90 g (50.0 mmol, 1.00 Äq.) LiAlH₄ zugegeben, die Reaktion mit Et₂O verdünnt bis sie wieder gut rührbar ist und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird bei 0 °C vorsichtig durch Zugabe von 20 mL MeOH beendet, in 150 mL ges. Na/K-Tartrat (aq.) gegeben und bis zum Auflösen der Aluminisumsalze gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase 2x mit Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NH₄Cl, Wasser und Brine gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Öl wird aus wenig Pentan durch Zugabe von Impfkristallen bei 0 °C kristallisiert, filtiert und am HV getrocknet. Es werden 5.13 g (21.5 mmol, 43 %) farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.48 – 7.07 (m, 10H, Ar-H), 5.44 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.18 – 4.91 (m, 2H, CH=CH₂), 4.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂OH), 2.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 1.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, OH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[241]

2.2. Synthesen der Ligandvorläufer

1-Methoxy-naphtyl-2-carbonsäuremethylester (**110**)



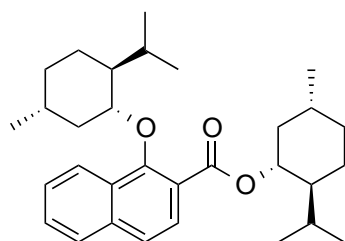
Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[64] Zu einer Suspension von 209 g (1.11 Mol, 1.00 Äq.) 1-Hydroxy-2-carboxynaphthalin in 1 L Aceton werden 216 mL (2.22 mol, 2.00 Äq.) Dimethylsulfat und 317 g (2.29 mol, 2.06 Äq.) Kaliumcarbonat gegeben, über

Nacht zum Reflux sowie anschließend für zwei Tage bei 45 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird überschüssiges Dimethylsulfat mit insgesamt 80 mL Triethylamin abreagiert, die Suspension gefiltert und das Filtrat mit dreimal je 200 mL 2N NaOH gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit Et₂O extrahiert und die organischen Phasen mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in Et₂O gelöst, über Silica gefiltert und das Lösungsmittel wieder entfernt und es werden 128 g (0.59 mol, 53%) eines braunen Öls erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.35 – 8.22 (m, 1H, Ar-H), 7.95 – 7.80 (m, 2H, Ar-H), 7.67 – 7.47 (m, 3H, Ar-H), 4.06 (s, 3H, CH₃), 3.98 (s, 3H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[64]

1-(–)-Menthoxy-naphtyl-2-carbonsäure-(–)-menthylester (111)



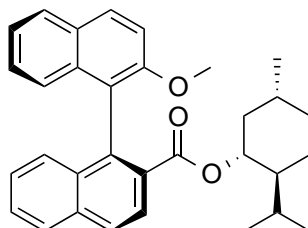
Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[64] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 11.1 g (280 mmol, 0.66 Äq.) Natriumhydrid (60 wt-% in Paraffin) vorgelegt und mit 20 mL trockenem Toluol gewaschen. Dazu werden unter Gasentwicklung 198 g (–)-Menthol (1.27 mol, 3.00 Äq.) gegeben und die Mischung bei 70 °C geschmolzen. Die Schmelze wird in 300 mL DMF gelöst und 91.3 g (0.42 mol, 1.00 Äq.) 1-Methoxy-naphtyl-2-carbonsäuremethylester zugegeben. Die Reaktion wird auf 90 °C erwärmt, für 1.5 h gerührt und das entstehende Methanol portionsweise am Vakuum abgezogen. Nach Rühren über Nacht bei RT wird die Reaktion mit 180 mL Et₂O versetzt, Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Um restliches DMF zu entfernen wird das Rohgemisch in Et₂O aufgenommen, mit 2N HCl, ges. Na₂CO₃ (aq.), Wasser (2x) sowie Brine gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird durch Zugabe von EtOH gefällt sowie aus EtOH umkristallisiert und es werden 69.5 g (150 mmol, 35 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.41 – 8.13 (m, 1H), 7.93 – 7.73 (m, 1H), 7.67 (app-d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.42 (m, 3H), 5.03 (app-td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (app-td, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 2.66 (app-pd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 2.16 (app-dd, *J* =

10.2, 6.2 Hz, 1H), 2.03 (qpp-qd, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 1.86 – 1.49 (m, 8H), 1.31 – 0.80 (m, 22H), 0.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[64]

(aS)-2'-Methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carbonsäure(-)-menthylester (112)



Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[64] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 552 mg (22.7 mmol, 1.50 Äq.) Magnesiumspäne mit 2 mL THF überschichtet, eine Lösung von ca. einem Zehntel von 5.16 g (18.9 mmol, 1.25 Äq.) 1-Brom-2-methoxynaphthalin in 14 mL THF sowie ein Korn Iod zugegeben und bis zur Entfärbung gerührt. Nach erkennbarem Beginn der Grignard-Reaktion wird zum Rückfluss erhitzt, das restliche Arylbromid zugegeben und die Reaktion 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden weitere 5 mL THF zugegeben, die Suspension zu einer Lösung von 7.03 g (15.1 mmol, 1.00 Äq.) 1-(-)-Menthoxynaphthyl-2-carbonsäure(-)-menthylester in 21 mL trockenem Toluol gegeben und zweimal mit je 5 mL THF nachgewaschen. Aus dem Gemisch wird THF am Vakuum abgezogen und über Nacht bei RT gerührt. Zu der Reaktion werden Et₂O und ges. NH₄Cl (aq.) gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit 2N HCl (2x) und Wasser (2x) gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittel wird das Rohprodukt durch Zugabe von 12 mL MeOH bei 4 °C gefällt und aus EtOH umkristallisiert. Es werden 3.16 g eines gelben Feststoffes (6.78 mmol, 45 %) mit einem Diastereomerenverhältnis von >98:2 erhalten.

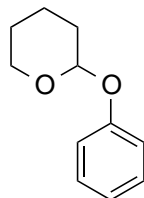
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.13 (app-d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.05 – 7.89 (m, 3H), 7.84 (app-d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (app-ddd, $J = 8.1, 6.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 4H), 7.16 (app-ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.96 (app-d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.48 (td, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 1.54 – 1.07 (m, 6H), 0.80 (td, $J = 12.8, 3.3$ Hz, 1H), 0.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), -0.22 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 167.61, 154.33, 136.59, 135.19, 134.32, 133.08, 129.95, 129.39, 129.16, 128.10, 127.98, 127.82, 127.64, 127.63, 126.66, 126.62, 126.52, 124.98, 123.58, 122.42, 113.32, 74.43, 56.54, 46.70, 39.70, 34.21, 31.13, 25.67, 22.93, 21.99, 21.06, 15.83.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[64]

2.3. Versuche zur Synthese von 2'-Vinyl-[1,1'-biphenyl]-2-ol via Suzuki-Kupplung

2-Phenoxytetrahydro-2H-pyran (113)

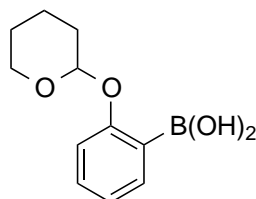


Phenol (1.41 g, 15.0 mmol, 1.00 Äq.) wird in 7.5 mL DCM gelöst, 2.06 mL (22.5 mmol, 1.00 Äq.) 3,4-Dihydropyran sowie 188 mg PPTS (0.75 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und 1h bei RT gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird per DC verfolgt. Nach Zugabe von Wasser wird dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen am HV werden 2.59 g (14.5 mmol, 97%) eines farblosen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.41 – 7.18 (m, 2H), 7.05 (app-d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (app-t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J = 12.0, 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.60 (dtd, $J = 9.8, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 1H), 1.86 (dt, $J = 8.2, 3.8$ Hz, 2H), 1.75 – 1.52 (m, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[242]

(2-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)boronsäure (62)



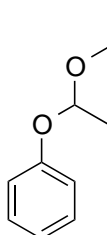
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[243] In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden zu einer Lösung von 2.16 g (12.1 mmol, 1.00 Äq.) THP-Phenolether in 40 mL trockenem THF bei -78 °C langsam 11.4 mL *n*-BuLi (1.6 min Hexan, 18.2 mmol, 1.50 Äq.) gegeben, 15 min bei -78 °C und 30 min bei RT gerührt. Die Suspension wird wieder auf -78 °C gekühlt, 6.94 mL (30.3 mmol, 2.50 Äq.) $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ zugegeben und 2h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 40 mL H_2O wird zweimal mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen mit Brine gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 2.78 g (quant. Ausbeute) eines gelblichen Öls, das über Nacht

langsam fest wird, erhalten, und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Im DC der Substanz ist nur ein Spot erkennbar.¹

R_f (Hexan/EtOAc 1:1): 0.23

Das physische Erscheinungsbild und der R_f -Wert stimmen mit der Literatur überein.^[243,244]

(1-Ethoxyethoxy)benzol (114)

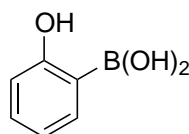


Phenol (1.41 g, 15.0 mmol, 1.00 Äq.), Ethylvinylether (2.15 mL, 12.5 mmol, 1.50 Äq.) und PPTS (188 mg, 0.75 mmol, 0.05 Äq.) werden in 15 mL DCM gelöst und 30 min bei RT gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird per DC kontrolliert. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, die Phasen getrennt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 2.47 g (14.8 mmol, 99%) klares, farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 3H, Ar-*H*), 5.39 (q, J = 5.3 Hz, 1H, OCHCH₃O), 3.79 (dq, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H, OCH₂), 3.55 (dq, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H, OCH₂), 1.50 (d, J = 5.3 Hz, 3H, OCHCH₃O), 1.21 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[245]

2-Hydroxybenzolboronsäure (65)

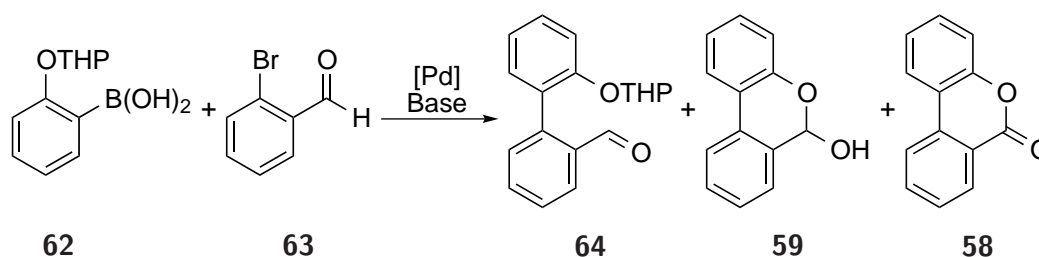


In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden zu einer Lösung von 1.81 g (10.9 mmol, 1.00 Äq.) Ethoxyethylphenol in 20 mL trockenem THF bei 0 °C langsam

¹Die erhaltene Verbindung weist ein komplexes NMR-Spektrum auf und wurde auch in bisherigen Synthesen nicht charakterisiert.^[243,244]

8.16 mL *n*-BuLi (1.6 Min Hexan, 13.1 mmol, 1.20 Äq.) gegeben und 1h bei RT gerührt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt, 3.00 mL (13.1 mmol, 1.20 Äq.) B(O^{*i*}Pr)₃ auf einmal zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zu der braunen Suspension wird 2N HCl gegeben, für 3h gerührt und dann die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2x) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser und Brine gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt aus Toluol umkristallisiert. Es werden 869 mg (6.30 mmol, 58%) eines leicht beigen Feststoffes erhalten, welcher ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.²

Screening zur Suzuki-Kupplung mit 2-Brombenzaldehyd



Methode A^[246]

Zu einer Lösung von 58 μL (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-Brombenzaldehyd in 2.0 mL DME werden 139 mg der Boronsäure **62** (0.63 mmol, 1.25 Äq.), 0.5 mL EtOH und eine Lösung aus 106 mg Na₂CO₃ (1.00 mmol, 2.00 Äq.) in 0.5 mL H₂O gegeben. Die Mischung wird durch Durchleiten von Argon entgast, 17.3 mg (0.015 mmol, 0.03 Äq.) Pd(PPh₃)₄ zugegeben und unter Argonatmosphäre 18 h bei 100 °C gerührt. Zu der Reaktion werden 53 μL 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.50 mmol, 1.00 Äq.) als interner Standard gegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Es werden 3% Aldehyd **64**, 31% Lacton **58**, 30% Lactol **59** sowie kein Edukt-Aldehyd detektiert.

Methode B^[243]

153 mg Boronsäure **62** (0.69 mmol, 1.06 Äq.) werden in einer Mischung aus 10 mL Toluol und 1.5 mL Ethanol vorgelegt, 50.0 mg Pd(PPh₃)₄ (0.04 mmol, 0.06 Äq.), 2.0 mL (5.00 mmol, 7.69 Äq.) einer 2.5 M Na₂CO₃ (aq.) sowie eine Lösung von 76.0 μL 2-Brombenzaldehyd (0.65 mmol, 1.00 Äq.) in 10 mL Toluol zugegeben. Die Reaktion wird 10 min durch Durchleiten von Argon entgast und unter Argonatmosphäre 4 h bei 100 °C sowie 2 d bei RT gerührt. Nach Filtration über Silicagel und Elution mit EtOAc wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in DCM gelöst, 69 μL 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.65 mmol, 1.00 Äq.) als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

²Die erhaltene Verbindung weist ein komplexes NMR-Spektrum auf und wurde auch in bisherigen Synthesen nicht spektroskopisch charakterisiert.^[105]

Es werden 4% Aldehyd **64**, 14% Lacton **58**, kein Lactol **59** sowie 4% Edukt-Aldehyd detektiert.

Methoden C^[64]

Zu einer Lösung von 75 μL 2-Brombenzaldehyd (0.64 mmol, 1.00 Äq.) in 4 mL THF werden 273 mg (2.24 mmol, 3.50 Äq.) Na_2CO_3 gelöst in 4 mL Wasser sowie 426 mg Boronsäure **62** (1.92 mmol, 3.00 Äq.) gegeben und die Mischung durch Durchleiten von Argon entgast. Nach Zugabe von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (42.0 mg, 0.06 mmol, 0.10 Äq.) wird die Reaktion unter Argon 18 h auf 50 °C erhitzt, nach Abkühlen auf RT 68 μL 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.64 mmol, 1.00 Äq.) als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Es werden kein Aldehyd **64**, 40% Lacton **58**, 52% Lactol **59** sowie kein Edukt-Aldehyd detektiert.

Bei Durchführung der Reaktion mit 58 μL 2-Brombenzaldehyd (0.50 mmol, 1.00 Äq.) in 3.1 mL THF, 185 mg (1.75 mmol, 3.50 Äq.) Na_2CO_3 gelöst in 3.1 mL Wasser, 333 mg Boronsäure **62** (1.50 mmol, 3.00 Äq.), 35.0 mg $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.05 mmol, 0.10 mmol) sowie zusätzlich 69 μL NEt_3 (0.50 mmol, 1.00 Äq.) und Verkürzen des Erhitzens auf 2.5 h werden 90% Lactol **59** sowie 3% Lacton **58** erhalten (*q*NMR mit 58 μL (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard); bei Erhitzen auf 55 °C für 17 h 90% Lactol **59** (ausschließlich).

Methoden D

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 58 μL (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-Brombenzaldehyd, 222 mg Boronsäure **62** (1.00 mmol, 2.00 Äq.) und 318 mg (1.50 mmol, 3.00 Äq.) K_3PO_4 (gemörsert und getrocknet) in 4 mL trockenem DMF vorgelegt und 57.8 mg (0.05 mmol, 0.10 Äq.) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ zugegeben. Die Reaktion wird 18 h auf 60 °C erhitzt, nach Abkühlen auf RT 53 μL 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.50 mmol, 1.00 Äq.) als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Es werden 28% Aldehyd **64**, 50% Lacton **58**, kein Lactol **59** sowie kein Edukt-Aldehyd detektiert.

Bei Durchführung der Reaktion unter identischen Bedingungen mit zusätzlich 69 μL NEt_3 (0.50 mmol, 1.00 Äq.) ergeben sich bei Erhitzen auf 60 °C für 19 h 17% Aldehyd **64** sowie 47% Lactol **59**; bei Erhitzen auf 60 °C für 1.5 h und Rühren bei RT für 2 d 8% Aldehyd **64**, 60% Lactol **59** sowie 17% Lacton **58**; und bei Erhitzen auf 55 °C für 17 h 12% Aldehyd **64**, 67% Lactol **59** sowie 13% Lacton **58**

Methoden E^[247]

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 14.0 mg PCy_3 (0.05 mmol, 0.05 Äq.) sowie 28.8 mg $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.05 mmol, 0.05 Äq.) in 2 mL trockenem THF gelöst und 10 min bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung werden 244 mg Boronsäure **62** (1.10 mmol, 1.10 Äq.), 192 mg KF (3.30 mmol, 3.30 Äq.) und 117 μL 2-Brombenzaldehyd (1.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wird 16 h bei RT und 22 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden 53 μL 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.50 mmol, 0.50 Äq.) als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Edukt-Aldehyd, Aldehyd **64** und Lacton **58** werden im Verhältnis 1.00:0.30:0.43 erhalten.

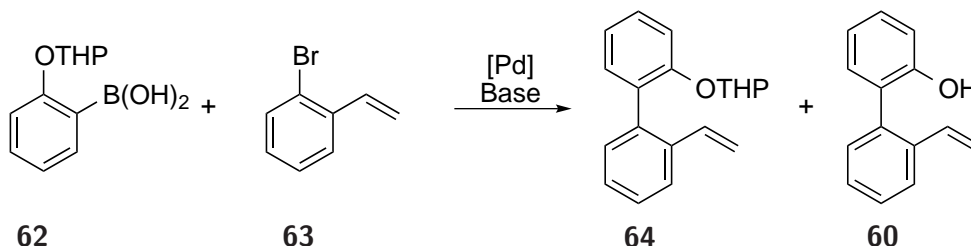
Mit Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol, 0.05 Äq.) als Pd-Vorläufer ergeben sich Edukt-Aldehyd, Aldehyd **64** und Lacton **58** im Verhältnis 1.00:0.60:0.88.³

Kupplung mit 2-Brombenzaldehyd im präparativen Maßstab^[64]

Zu einer Lösung von 1.17 mL 2-Brombenzaldehyd (10.0 mmol, 1.00 Äq.) und 1.39 mL NEt₃ (10.0 mmol, 1.00 Äq.) in 60 mL THF werden 1.59 g (15.0 mmol, 1.50 Äq.) Na₂CO₃ gelöst in 60 mL Wasser sowie 2.44 g Boronsäure **62** (11.0 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und die Mischung durch Durchleiten von Argon entgast. Nach Zugabe von PdCl₂(PPh₃)₂ (351.0 mg, 0.50 mmol, 0.05 mmol) wird die Reaktion unter Argon 40 min auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase 2x mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃ (aq.), Wasser (2x) und Brine gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Es werden 1.34 g (6.76 mmol) 68% Lacol **59** erhalten.

Bei Wiederholung der Reaktion unter identischen Bedingungen werden 1.18 g (5.97 mmol, 60%) Produkt erhalten.

Screening zur Suzuki-Kupplung mit 2-Bromstyrol



Methode A^[248]

2-Bromstyrol (135 mg, 0.74 mmol, 1.00 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (35.0 mg, 0.03 mmol, 0.04 Äq.) werden in 4.4 mL DME gelöst, 10 min gerührt und eine Lösung von 244 mg Boronsäure **62** (1.10 mmol, 1.49 Äq.) in 1 mL EtOH sowie eine Lösung von 212 mg Na₂CO₃ (2.00 mmol, 2.70 Äq.) in 1 mL H₂O zugegeben. Die Reaktion wird 20 h zum Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt, in DCM gelöst sowie 78 µL 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.74 mmol, 1.00 Äq.) als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Es werden 25 % **60** detektiert.

³In beiden Reaktionen addierten sich die per *q*NMR bestimmten Ausbeuten zu mehr als 100%, daher kann hier nur das relative Verhältnis der Verbindungen angegeben werden.

Methode B^[64]

Zu einer Lösung von 63 μL 2-Bromstyrol (0.50 mmol, 1.00 Äq.) in 3.1 mL THF werden 85 mg (1.70 mmol, 3.50 Äq.) Na_2CO_3 gelöst in 3.1 mL Wasser sowie 153 mg Boronsäure **62** (0.69 mmol, 1.40 Äq.) gegeben und die Mischung durch Durchleiten von Argon entgast. Nach Zugabe von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 mmol) wird die Reaktion unter Argon 17 h auf 50 °C erhitzt, nach Abkühlen auf RT 53 μL 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.50 mmol, 1.00 Äq.) als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

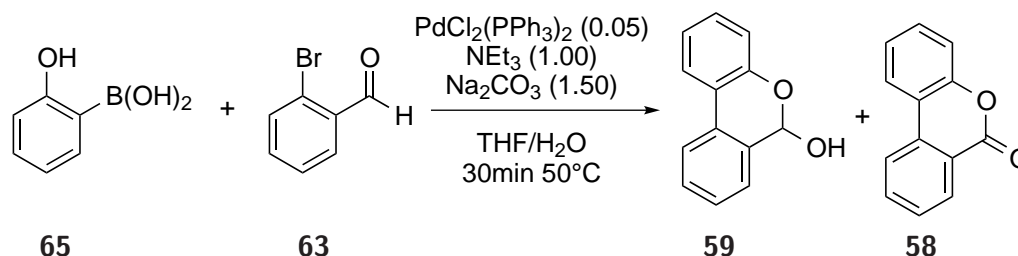
Es wird Phenol **60** detektiert.⁴

Methode C

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 63 μL (0.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-Brombenzaldehyd, 222 mg Boronsäure **62** (1.00 mmol, 2.00 Äq.) und 318 mg (1.50 mmol, 3.00 Äq.) K_3PO_4 (gemörsert und getrocknet) in 4 mL trockenem DMF vorgelegt und 69 μL (0.50 mmol, 1.00 Äq.) NEt_3 sowie 57.8 mg (0.05 mmol, 0.10 Äq.) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ zugegeben. Die Reaktion wird 19 h auf 60 °C erhitzt, nach Abkühlen auf RT 53 μL 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.50 mmol, 1.00 Äq.) als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Es werden 33 % **60** sowie 20% einer THP-Verbindung, die zu THP-Ether **64** passen würde, detektiert.

Bei Wiederholung der Reaktion unter Erhitzen auf 60 °C für 1.5 h sowie Rühren bei RT für 48 h werden 65% 2-Bromstyrol als einzige im *q*NMR eindeutig identifizierbare Verbindung gefunden.

Suzuki-Kupplung mit 2-Hydroxyphenylboronsäure und 2-Brombenzaldehyd^[64]

Zu einer Lösung von 117 μL 2-Bromstyrol (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und 139 μL NEt_3 (1.00 mmol, 1.00 Äq.) in 6 mL THF werden 159 mg (1.50 mmol, 1.50 Äq.) Na_2CO_3 gelöst in 6 mL Wasser sowie 152 mg 2-Hydroxyphenylboronsäure (1.10 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und die Mischung durch Durchleiten von Argon entgast. Nach Zugabe von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35.1 mg (0.05 mmol, 0.05 mmol)) wird die Reaktion unter Argon 30 min auf 50 °C

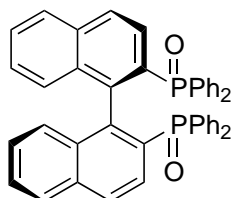
⁴Die laut *q*NMR erhaltene Ausbeute betrug deutlich über 100%; dies deutet auf einen Fehler bei der Analytik hin.

erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit 2N NaOH, Wasser und Brine gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Es werden 71.0 mg (0.36 mmol, 36%) des Lactols **59** erhalten.

Bei Durchführung der Reaktion mit 0.63 mL (5.36 mmol) 2-Brombenzaldehyd, 0.74 mL NEt₃ (5.36 mmol), 30 mL THF, 852 mg Na₂CO₃ (8.04 mmol), 30 mL H₂O, 810 mg (5.90 mmol) 2-Hydroxyphenylboronsäure sowie 188 mg (0.27 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ unter ansonsten identischen Bedingungen werden 318 mg (1.61 mmol, 30%) Lactol **59** sowie 128 mg (0.65 mmol 12%) Lacton **58** erhalten.

2.4. Weitere Synthesen

(*aR*)-(+)-(1,1'-Binaphth-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphinoxid) ((*R*)-BINAPO, **115**)



Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[249] Zu einer Lösung von 150 mg (0.24 mmol, 1.00 Äq.) (*R*)-BINAP in 5 mL DCM werden bei 0 °C 0.5 mL 35 % H₂O₂ (aq.) gegeben und 4 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit ges. NaHSO₃ (aq.) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Das langsam zu einem farblosen Feststoff auskristallisierende Produkt wird in quantitativer Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.79 – 7.62 (m, 2H), 7.54 – 7.31 (m, 6H), 6.81 (app-d, *J* = 3.9 Hz, 2H).

³¹P-NMR (146 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 29.66.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 142.94 (d, *J* = 5.2 Hz), 134.87, 134.20 – 133.84 (m), 133.51 – 133.14 (m), 132.48 (d, *J* = 10.2 Hz), 132.00 (d, *J* = 9.1 Hz), 130.98 (dd, *J* = 23.6, 2.8 Hz), 129.42, 128.60, 128.21 – 127.62 (m), 127.31 (d, *J* = 12.7 Hz), 127.12 (d, *J* = 9.2 Hz), 125.82.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[249]

2.5. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die aluminiumkatalysierte Hydroalkoxylierung (AAV 1)

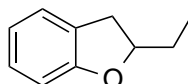
Das Edukt wird in einem Mikrowellengefäß in Chlorbenzol vorgelegt, 0.05 Äq. $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ zugegeben und die Reaktion 20 min im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt. Das Gemisch wird per GC/MS und/oder (*q*)NMR (Tetradecan als interner Standard) analysiert und bei Bedarf per Säulenchromatographie durch direktes Auftragen auf die Säule aufgereinigt.

2.6. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die asymmetrische, titankatalysierte Hydroalkoxylierung (AAV 2)

In ein Mikrowellengefäß werden (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (24.6 mg, 0.08 mmol, 0.05 Äq.), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (22.4 μL , 0.08 mmol, 0.05 Äq., Glove-Box) und Wasser (1.36 μL , 0.08 mmol, 0.05 Äq.) in dieser Reihenfolge gegeben und mit 3 mL trockenem Toluol versetzt. Die Lösung wird 10 min bei 50 °C gerührt, das Edukt zugegeben und das Reaktionsgemisch im Mikrowellenreaktor 20 min auf 240 °C erhitzt. Das Gemisch wird per GC/MS und/oder (*q*)NMR (Tetradecan als interner Standard) analysiert und bei Bedarf per Säulenchromatographie durch direktes Auftragen auf die Säule aufgereinigt und der *ee* per chiraler HPLC bestimmt.

2.7. Cyclisierung von 2-Allylphenolen

2-Ethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran (116)



A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 296 mg 2-Crotylphenol (2.00 mmol, 1.00 Äq.), 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. *q*NMR-Analyse ergibt 36-38% **116** sowie 20% Crotylphenol. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 50:1) werde 85 mg (0.58 mmol, 29%) eines klaren, farblosen, intensiv riechenden Öls erhalten.

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 222 mg 2-Crotylphenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.), 24.6 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.08 mmol, 0.05 Äq.), 22.4 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) und 1.36 μL Wasser (0.08 mmol, 0.06 Äq.) in 3 mL Toluol durchgeführt. *q*NMR-Analyse ergibt 4-6% **116** sowie 26% Crotylphenol. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 50:1) werde 24 mg (0.12 mmol, 8%) eines klaren, farblosen, intensiv riechenden Öls mit 30% *ee* erhalten.

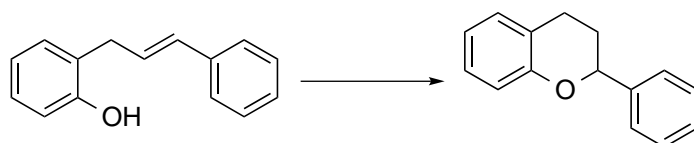
R_f (Pentan/ Et_2O 50:1): 0.50

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19 – 7.00 (m, 2H), 6.88 – 6.71 (m, 2H), 4.70 (app-tt, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 15.4, 8.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 15.4, 7.9 Hz, 1H), 1.84 (dq, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

HPLC (OJ, Hexan/ⁱPrOH 98:2, 20 °C, 0.8 mL/min): t_R = 7.14 min und 7.85 min

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[250]

2-Phenylchroman (117)



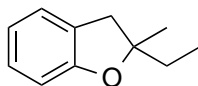
A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 421 mg Cinnamylphenol (2.00 mmol, 1.00 Äq.) und 20.0 mg (0.10 mmol, 0.05 Äq.) Al(O^{*i*}Pr)₃ in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. *q*NMR-Analyse mit 94 μ L (0.36 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt für das zum 6-Ring cyclisierte Produkt eine Ausbeute von <20% sowie für das Edukt von 11%.

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 21 mg Cinnamylphenol (2.00 mmol, 1.00 Äq.), 24.6 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.08 mmol, 0.05 Äq.), 22.4 μ L Ti(O^{*i*}Pr)₄ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) und 1.36 μ L Wasser (0.08 mmol, 0.06 Äq.) in 3 mL Toluol durchgeführt. *q*NMR-Analyse mit 70 μ L (0.27 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt eine Ausbeute von <3% für das Produkt sowie 22% für das Edukt.⁵

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.50 – 7.28 (m, 5H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.96 – 6.81 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 10.1, 2.6 Hz, 1H), 3.00 (app-ddd, J = 16.9, 11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.22 (app-ddt, J = 13.7, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 2.10 (app-dtd, J = 13.8, 10.7, 5.3 Hz, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[251]

2-Ethyl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (118)



⁵In beiden Reaktionen konnte das Produkt durch Säulenchromatographie nicht ausreichend für HPLC-Analytik aufgereinigt werden.

A) Synthese nach AAV 1 mit 324 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-(2-Methylbut-2-en-1-yl)phenol und 20.0 mg (0.10 mmol, 0.05 Äq.) Al(O^{*i*}Pr)₃ in 1.7 mL Chlorbenzol. Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 50:1) ergibt 134 mg (0.83 mmol, 41%) einer klaren, farblosen, intensiv riechenden Flüssigkeit.

B) Synthese nach AAV 2 mit 243 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-(2-Methylbut-2-en-1-yl)phenol, 24.6 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.08 mmol, 0.05 Äq.), 22.4 µL Ti(O^{*i*}Pr)₄ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) und 1.36 µL Wasser (0.08 mmol, 0.06 Äq.) in 3 mL Toluol. Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 50:1) ergibt 184 mg (1.14 mmol, 76%) einer klaren, farblosen, intensiv riechenden Flüssigkeit.

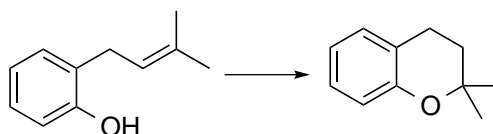
In beiden Reaktionen wird eine kleine Menge eines nicht abtrennbaren Nebenproduktes, vermutlich das Produkt der Cyclisierung zum Sechsring, erhalten aufgrund dessen eine HPLC-Analytik nicht möglich ist.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19 – 7.01 (m, 2H), 6.80 (app-t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (app-d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.76 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.23, 150.07, 136.78, 128.05, 125.20, 119.92, 109.49, 40.78, 33.97, 26.02, 8.60.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[252]

2,2-Dimethylchroman (119)



A) Synthese nach AAV 1 mit 324 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)phenol und 20.0 mg (0.10 mmol, 0.05 Äq.) Al(O^{*i*}Pr)₃ in 1.7 mL Chlorbenzol. Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 50:1) ergibt 251 mg (1.55 mmol, 78%) des Produktes

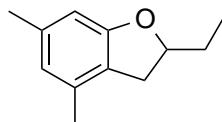
B) Synthese nach AAV 2 mit 243 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) (2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)phenol, 24.6 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.08 mmol, 0.05 Äq.), 22.4 µL Ti(O^{*i*}Pr)₄ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) und 1.36 µL Wasser (0.08 mmol, 0.06 Äq.) in 3 mL Toluol. Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 50:1) ergibt 153 mg (0.94 mmol, 63%) des Produktes.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.14 – 7.00 (m, 2H), 6.92 – 6.73 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.33 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 153.99, 129.42, 127.22, 120.91, 119.57, 117.23, 74.08, 32.83, 26.90, 22.46.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[78]

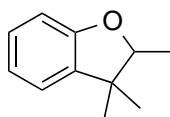
2-Ethyl-4,6-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran (120)



A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 381 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) 2-Crotyl-3,5-dimethylphenol und 20.0 mg (0.10 mmol, 0.05 Äq.) $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 94 μL (0.36 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard anhand der Peaks bei 4.70 ppm (app-p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.13 ppm (dd, $J = 15.3, 9.0$ Hz, 1H) und 2.71 ppm (dd, $J = 15.2, 7.8$ Hz, 1H) ergibt eine Ausbeute von 63%. Das Produkt kann aufgrund seiner geringen Polarität auch nach zweimaliger Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 50:1 und 100:1) nicht sauber isoliert werden.

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 285 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-Crotyl-3,5-dimethylphenol, 24.6 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.08 mmol, 0.05 Äq.), 22.4 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) und 1.36 μL Wasser (0.08 mmol, 0.06 Äq.) in 3 mL Toluol durchgeführt. Auch nach zweimaliger Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 50:1 und 100:1) wird eine komplexe Mischung erhalten, in der laut GC/MS- und NMR-Analyse das gewünschte Produkt, aber auch eine Reihe von Nebenprodukten enthalten sind.

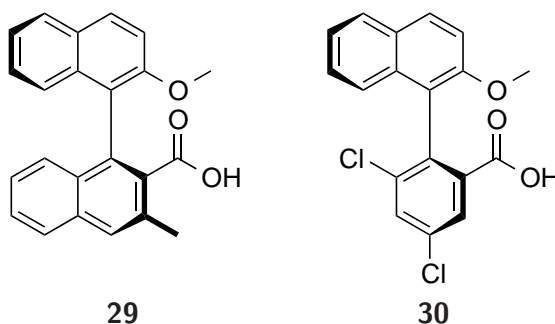
2,3,3-Trimethyl-2,3-dihydrobenzofuran (26)



A) Synthese nach AAV 2 mit 304 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Methylbut-3-en-2-yl)phenol, 24.6 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.08 mmol, 0.05 Äq.), 22.4 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) und 1.36 μL Wasser (0.08 mmol, 0.06 Äq.) in 3 mL Toluol. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 70 μL (0.27 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt eine Ausbeute von 88%. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan) werden 136 mg (0.84 mmol, 56%) einer klaren, farblosen, intensiv riechenden Flüssigkeit. Der Enantiomerenüberschuss wird per HPLC zu 66% *ee* bestimmt.

B) Synthese nach AAV 2 mit 190 mg (1.17 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Methylbut-3-en-2-yl)phenol, 19.2 mg (0.06 mmol, 0.05 Äq.) (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**), 17.3 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.06 mmol, 0.05 Äq.) und 1.06 μL Wasser (0.06 mmol, 0.05 Äq.) in 2.34 mL Toluol bei 220 °C. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan) werden 145 mg (0.89 mmol, 76%) einer klaren, farblosen, intensiv riechenden Flüssigkeit. Der Enantiomerenüberschuss wird per HPLC zu 71% *ee* bestimmt.

C) Synthese nach AAV 2 bei 190 °C, ansonsten identische Bedingungen wie **B**. *q*NMR-Analyse mit 70 μL (0.27 mmol, 0.23 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt eine Ausbeute von 48% bei 25% noch vorhandenem Edukt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan) werden 81 mg (0.850mmol, 43%) Produkt mit 71% *ee* erhalten.



D) Synthese nach AAV 2 mit 176 mg (1.17 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Methylbut-3-en-2-yl)phenol, Ligand **29** (18.6 mg, 0.05 mmol, 0.05 Äq.), 16.2 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.06 mmol, 0.05 Äq.) und 0.98 μL Wasser (0.05 mmol, 0.05 Äq.) in 2.17 mL Toluol. *q*NMR-Analyse mit 70 μL (0.27 mmol, 0.25 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt eine Ausbeute von 64%. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 100:1) wird der *ee* durch HPLC zu 50% bestimmt.

E) Synthese nach AAV 2 mit **30** als Ligand (26.0 mg, 0.08 mmol, 0.05 Äq.), ansonsten identische Bedingungen wie **A**.⁶ *q*NMR-Analyse mit 70 μL (0.27 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt eine Ausbeute von 63%. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 100:1) wird der *ee* durch HPLC zu 53% bestimmt.

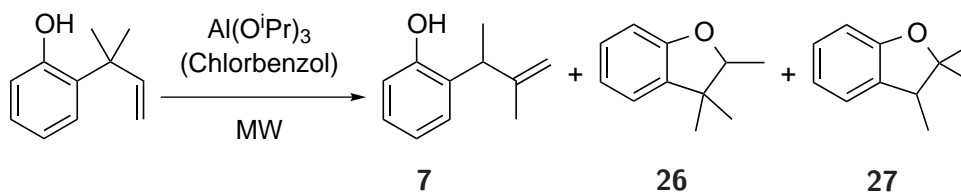
¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.87 (app-td, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (app-d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 158.35, 137.74, 127.91, 122.61, 120.68, 109.70, 88.93, 43.79, 26.14, 23.43, 14.59.

HRMS (EI): Berechnet: 162.1039; Gefunden: 162.1043

HPLC (OJ, Hexan/ⁱPrOH 99:1, 15 °C, 0.4 mL/min): t_R = 11.58 min und 13.93 min

⁶Der verwendete Ligand hatte 95% *ee*.



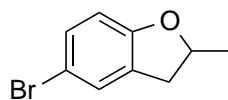
A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 324 mg (2.0 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Methylbut-3-en-2-yl)phenol und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 94 μL (0.36 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt für das Cumaran **26** eine Ausbeute von 20% sowie 62% für das isomere Produkt **27**.^[250]

B) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 324 mg (2.0 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Methylbut-3-en-2-yl)phenol und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. Zunächst wird im Mikrowellenreaktor 20 min auf 190 °C erhitzt, 70 μL (0.27 mmol, 0.135 Äq.) Tetradecan als interner Standard zugegeben und ein $q\text{NMR}$ aufgenommen. Anschließend wird die Reaktionsmischung nacheinander jeweils für 20 min zweimal auf 220 °C und einmal auf 250 °C erhitzt. Zwischen den Heizphasen wird je ein $q\text{NMR}$ -aufgenommen. Die Ergebnisse der $q\text{NMR}$ -Analytik sind in Tabelle 41 aufgeführt.^[95,250]

Tabelle 41. – Ergebnisse der $q\text{NMR}$ -Analytik der Al-katalysierten Hydroalkoxylierung von α, α -Dimethylallylphenol

| Bedingungen | | | | |
|-----------------------|-----|-----|----|-----|
| 190 °C 20 min | 73% | 9 % | 2% | <1% |
| Weitere 220 °C 20 min | 31% | 44% | 4% | 5% |
| Weitere 220 °C 20 min | 13% | 54% | 5% | 10% |
| Weitere 250 °C 20 min | <1% | 37% | 5% | 40% |

5-Brom-2-methyl-2,3-dihydro-benzofuran (121)



A) Synthese nach AAV 1 mit 426 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) 4-Brom-2-allylphenol und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol. Nach Aufreinigung

per Säulenchromatographie werden 275 mg (1.29 mmol, 64%) einer farblosen, klaren Flüssigkeit erhalten.

B) Synthese nach AAV 2 mit 320 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 4-Brom-2-allylphenol. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie werden 143 mg (0.67 mmol, 45%) einer farblosen, klaren Flüssigkeit erhalten, deren *ee* zu 53% bestimmt wird.

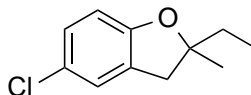
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.28 – 7.16 (m, 2H), 6.63 (app-d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (app-ddt, J = 13.9, 8.6, 6.3 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 15.7, 7.6 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 158.70, 130.70, 129.53, 127.90, 111.83, 110.82, 80.18, 36.96, 21.65.

HPLC (OJ, Hexan/ⁱPrOH 98:2, 0.8mL/min, 20 °C): t_R = 13.15 min und 16.93 min

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[253]

5-Chlor-2-ethyl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran (122)



A) Synthese nach AAV 1 mit 393 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-Chlor-2-(2-methylbut-2-en-1-yl)phenol und 20 mg Al(O^{*i*}Pr)₃ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol. *q*NMR-Analyse mit 94 μ L (0.36 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt eine Ausbeute von 73%. Das Produkt wird per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 50:1) aufgereinigt.

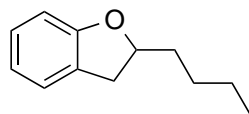
B) Synthese nach AAV 2 mit 295 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-4-Chlor-2-(2-methylbut-2-en-1-yl)phenol bei 200 °C. *q*NMR-Analyse mit 70 μ L (0.27 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt eine Ausbeute von 56%. Das Produkt wird per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 50:1) aufgereinigt.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.05 (app-dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 2H), 6.63 (app-d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 157.78, 128.94, 127.74, 125.10, 124.34, 110.17, 90.02, 40.52, 33.73, 25.80, 8.35.

HRMS (EI): Berechnet: 196.049; Gefunden: 196.0646

2-Butyl-2,3-dihydrobenzofuran (123)

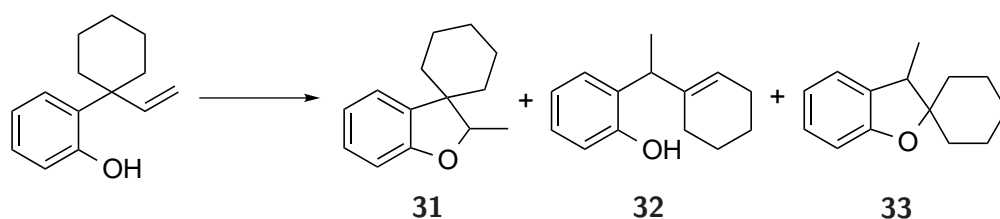


A) Die Reaktion wird nach nach AAV 1 mit 352 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) ((*E*)-2-Hex-2-en-1-yl)phenol und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. Nach zweimaliger Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 100:1) werden 170 mg eines gelben Öls erhalten, dass laut NMR das gewünschte Produkt sowie eine große Menge einer Verunreinigung enthält.^[169]

Bei Wiederholung der Reaktion unter identischen Bedingungen werden nach Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 100:1 \rightarrow 50:1) 272 mg (1.54 mmol, 77%) des Eduktphenols reisoliert; bei Wiederholung mit 264 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) ((*E*)-2-Hex-2-en-1-yl)phenol und 15 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) in 1.3 mL Chlorbenzol finden sich im GC/MS der Reaktion nur Spuren des Produktes.

B) Die Reaktion wird nach nach AAV 2 mit 264 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) ((*E*)-2-Hex-2-en-1-yl)phenol durchgeführt. Im NMR-Spektrum der Reaktionsmischung lässt sich kein Produkt finden, bei Aufreinigung per Säulenchromatographie wird nur Edukt reisoliert.

Cyclisierung von 2-(1-Vinylcyclohexyl)phenol



A) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 337 mg 2-(1-Vinylcyclohexyl)phenol (1.66 mmol, 1.00 Äq.), 27.3 mg (0.08 mmol, 0.05 Äq.) (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**), 24.6 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) und 1.50 μL Wasser (0.08 mmol, 0.05 Äq.) in 3.3 mL Toluol mit einer Reaktionszeit von 30 min durchgeführt. *q*NMR-Analyse mit 215 μL (0.83 mmol, 0.50 Äq.) Tetradecan als internem Standard zeigt 59% Phenol **32**, das durch Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 100:1) isoliert und per NMR, HPLC und HRMS charakterisiert wird. Es weist keinen *ee* auf.

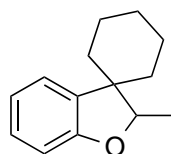
B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 303 mg 2-(1-Vinylcyclohexyl)phenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) und einer Reaktionszeit von 50 min durchgeführt. *q*NMR-Analyse mit 197 μL

(0.75 mmol, 0.50 Äq.) Tetradecan als internem Standard zeigt 38% des gewünschten Produktes **31** sowie 26% des Isomeren **33**. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂ 50:1) wird der *ee* per HPLC bestimmt: **31**: 65% *ee*; **33**: Racemisch.

C) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 282 mg 2-(1-Vinylcyclohexyl)phenol (1.40 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. *q*NMR-Analyse mit 99 μ L (0.38 mmol, 0.25 Äq.) Tetradecan als internem Standard zeigt 55% des gewünschten Produktes **31**, 3% des Phenols **32** sowie 29% des Isomeren **33**. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂ 100:1) wird der *ee* des Produktes **31** per HPLC zu 60% bestimmt.

D) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 282 mg 2-(1-Vinylcyclohexyl)phenol (1.40 mmol, 1.00 Äq.) und einer Reaktionszeit von 50 min durchgeführt. *q*NMR-Analyse mit 99 μ L (0.38 mmol, 0.25 Äq.) Tetradecan als internem Standard zeigt 48% des gewünschten Produktes **31**, 9% des Phenols **32** sowie 17% des Isomeren **33**. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂ 100:1) wird der *ee* des Produktes **31** per HPLC zu 61% bestimmt.

D) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 303 mg 2-(1-Vinylcyclohexyl)phenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) bei 220 °C durchgeführt. *q*NMR-Analyse mit 84 μ L (0.32 mmol, 0.25 Äq.) Tetradecan als internem Standard zeigt 55% des gewünschten Produktes **31**, 15% des Phenols **32** sowie 7% des Isomeren **33**. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂ 100:1) wird der *ee* des Produktes **31** per HPLC zu 64% bestimmt.

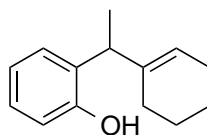


¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30 – 7.17 (m, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.96 – 6.69 (m, 2H), 4.57 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.90 – 1.39 (m, 10H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.21, 136.47, 127.85, 123.97, 120.07, 109.81, 87.11, 47.35, 37.32, 30.59, 25.75, 22.90, 22.86, 15.70.

HRMS (EI): Berechnet: 202.1352; Gefunden: 202.1353

HPLC (OJ, Hexan/ⁱPrOH 99:1, 0.4 mL/min, 15 °C): *t_R* = 11.83 min und 13.65 min



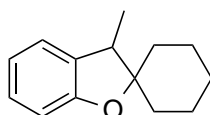
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.12 (app-t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.87 (app-td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.86 (td, *J* = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H),

3.45 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.10 (app-dp, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 1H), 1.58 (app-p, $J = 3.1$ Hz, 4H), 1.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.88, 141.99, 129.55, 128.64, 127.60, 122.86, 120.49, 116.24, 42.88, 26.71, 25.32, 22.76, 22.34, 18.03.

HPLC (OJ, Hexan/ i PrOH 80:20, 0.4 mL/min, 15 °C): $t_R = 12.05$ min und 24.80 min

HRMS (EI): Berechnet: 202.1352; Gefunden: 202.1349



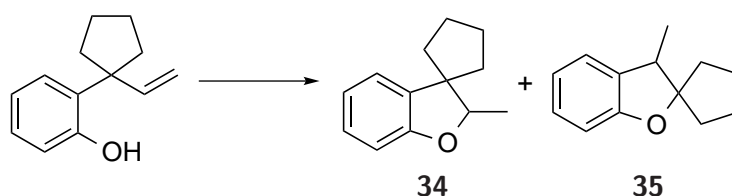
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.13 (app-dtd, $J = 7.7, 3.8, 2.1$ Hz, 2H), 6.86 (app-td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.79 (app-dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 3.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.00 – 1.34 (m, 10H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157.99, 133.16, 127.79, 124.04, 119.80, 109.62, 90.04, 45.43, 36.90, 30.77, 25.82, 25.59, 22.35, 13.99.

HRMS (EI): Berechnet: 202.1352; Gefunden: 202.1347

HPLC (OJ, Hexan/ i PrOH 99:1, 0.4 mL/min, 15 °C): $t_R = 10.84$ min und 11.46 min

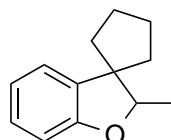
Cyclisierung von 2-(1-Vinylcyclopentyl)phenol



A) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 282 mg 2-(1-Vinylcyclopentyl)phenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) und einer Reaktionszeit von 50 min durchgeführt. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 197 μL (0.75 mmol, 0.50 Äq.) Tetradecan als internem Standard zeigt 74% des gewünschten Produktes **34** sowie 5% des Isomeren **35**. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2 50:1) werden 236 mg (1.25 mmol, 84%) einer klaren, farblosen Flüssigkeit erhalten, die noch 6% des Isomeren **35** enthält.⁷ Der ee des Produktes wird per HPLC zu 65% bestimmt.

⁷Die Verbindung **35** konnte bisher nicht isoliert und charakterisiert werden. In Analogie zur Sechsrings- sowie der Dimethylverbindung kann aber - auch aufgrund der ähnlichen NMR-Verschiebungen (insb. Quartett bei 3.29 ppm) - von der hier genannten Struktur ausgegangen werden.

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 123 mg 2-(1-Vinylcyclopentyl)phenol (0.65 mmol, 1.00 Äq.) bei 220 °C durchgeführt. q NMR-Analyse mit 86 μ L (0.33 mmol, 0.50 Äq.) Tetradecan als internem Standard zeigt 84% des gewünschten Produktes **34** (kein Isomer **35**). Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂ 100:1) werden 106 mg (0.56 mmol, 86%) einer klaren, farblosen Flüssigkeit erhalten. Der *ee* des Produktes wird per HPLC zu 68% bestimmt. In der HPLC sind Spuren des Isomers **35** zu erkennen.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.10 (app-ddd, J = 7.2, 4.1, 2.8 Hz, 2H), 6.86 (app-t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 – 6.71 (m, 1H), 4.52 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.29, 137.10, 127.70, 122.84, 120.56, 109.35, 87.91, 55.21, 39.55, 33.79, 25.08, 24.61, 15.85.

HRMS (EI): Berechnet 188.1196; Gefunden: 188.1193;

HPLC (OJ, Hexan/ⁱPrOH 99:1, 0.4 mL/min, 15 °C): t_R = 15.84 min und 20.54 min

2.8. Cyclisierung von 2-Vinylbenzylalkoholen

Benzo[*c*]oxepin-3(1*H*)-on (**54**)



A) Synthese nach AAV 1 mit 288 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) Methyl-(*E*)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)acrylat, 61.3 mg (0.30 mmol, 0.20 Äq.) Al(O^{*i*}Pr)₃ in 1.7 mL Chlorbenzol bei 280 °C. Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1) ergibt 146 mg (0.91 mmol, 61%) des Lactons.

B) Synthese nach AAV 1 mit 288 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) Methyl-(*E*)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)acrylat, 150 μ L (2.0 mmol, 0.30 mmol, 0.20 Äq.) AlMe₃ in 1.5 mL trockenem Toluol. q NMR-Analytik mit 70.5 μ L Tetradecan (0.27 mmol, 0.18 Äq.) als internem Standard ergibt eine Ausbeute von 60%.

C) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 288 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) Methyl-(*E*)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)acrylat, 98.0 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.30 mmol, 0.20 Äq.), 88.8 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.30 mmol, 0.20 Äq.) und 5.5 μL Wasser (0.3 mmol, 0.20 Äq.) in 1.5 mL Toluol durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analytik zeigen eine komplexe Mischung.

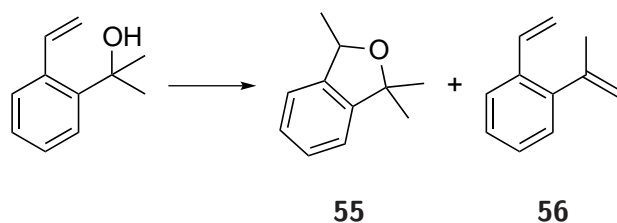
R_f (Hexan/EtOAc 4:1): 0.23

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.51 – 7.33 (m, 4H, Ar-H), 7.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.34 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.04 (s, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 167.60, 140.65, 135.33, 135.06, 130.10, 129.71, 129.69, 128.55, 122.50, 68.56.

HRMS (EI): Berechnet: 160.0519; Gefunden: 160.0515

1,1,3-Trimethyl-1,3-dihydroisobenzofuran (**55**)



A) Synthese nach AAV 1 mit 324 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Vinylphenyl)propan-2-ol und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 94 μL (0.36 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 15-20% Isocumaran **55** sowie 65% des Eliminierungsprodukts **56**.^[254]

B) Synthese nach AAV 2 mit 243 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Vinylphenyl)propan-2-ol. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 70 μL (0.27 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 51% Isocumaran **55** sowie 29% des Eliminierungsprodukts **56**. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 100:1) werden 142 mg (0.88 mmol, 44%) **55** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten.

C) Synthese nach AAV 2 mit 243 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Vinylphenyl)propan-2-ol bei 200 °C. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 70 μL (0.27 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 63% Isocumaran **55**, 30% des Eliminierungsprodukts **56** sowie 4% nicht umgesetztes Edukt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 50:1) werden 128 mg (0.88 mmol, 53%) **55** als klare, farblose Flüssigkeit erhalten.

D) Synthese nach AAV 2 mit 243 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Vinylphenyl)propan-2-ol bei 240 °C für 30 min. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 70 μL (0.27 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 20% Isocumaran **55** sowie 51% des Eliminierungsprodukts **56**.

Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 100:1) wird per chiraler GC der *ee* des Isocumarans zu 46% bestimmt.

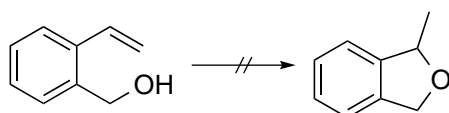
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.37 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 5.29 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.21, 142.94, 127.59, 127.45, 121.08, 120.63, 84.81, 30.11, 28.86, 22.74.

GC (β-Dex-Säule, 120 °C, He-Fluss 1.4 mL/min): *t*_R = 7.033 min und 7.282 min

HRMS (EI): Berechnet: 161.0967; Gefunden: 161.0982

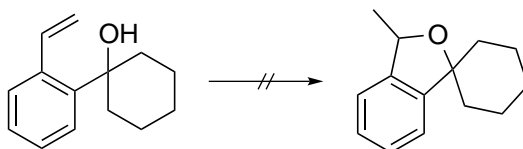
Cyclisierung von (2-Vinylphenyl)methanol



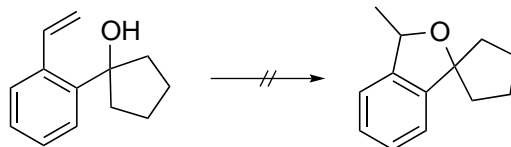
A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 268 mg (2-Vinylphenyl)methanol (2.00 mmol, 1.00 Äq.) und 20 mg Al(O^{*i*}Pr)₃ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. *q*NMR- (94 μL, 0.36 mmol, 0.18 Äq. Tetradecan) und GC/MS-Analyse zeigen nur Edukt (62%).

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 201 mg (2-Vinylphenyl)methanol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. *q*NMR- (70 μL, 0.27 mmol, 0.18 Äq. Tetradecan) und GC/MS-Analyse zeigen nur Edukt (63%).

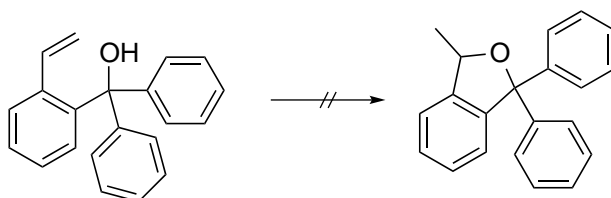
Cyclisierung von 1-(2-Vinylphenyl)cyclohexan-1-ol



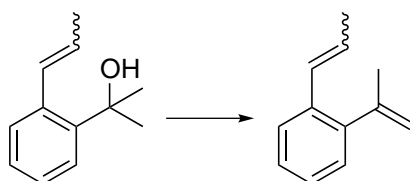
Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 303 mg 1-(2-Vinylphenyl)cyclohexan-1-ol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. *q*NMR- (94 μL, 0.36 mmol, 0.18 Äq. Tetradecan) und GC/MS-Analyse zeigen nur Edukt (81%). Bei Erhitzen der Reaktion für 50 min anstelle von 30 min kann ebenfalls kein Produkt und noch 58% Edukt detektiert werden.

Cyclisierung von 1-(2-Vinylphenyl)cyclopentan-1-ol

Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 282 mg 1-(2-Vinylphenyl)cyclopentan-1-ol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) mit einer Reaktionszeit von 50 min durchgeführt. *q*NMR-Analyse (55 μ L, 0.25 mmol, 0.17 Äq. Tetradecan) zeigt nur Edukt (51%).

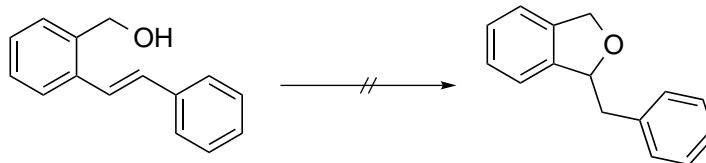
Cyclisierung von Diphenyl(2-vinylphenyl)methanol

Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 430 mg Diphenyl(2-vinylphenyl)methanol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) mit einer Reaktionszeit von 50 min durchgeführt. *q*NMR-Analyse (66 μ L, 0.25 mmol, 0.17 Äq. Tetradecan) zeigt eine komplexe Mischung die noch 7-9% Edukt enthält.

Cyclisierung von 2-(2-(Prop-1-en-1-yl)phenyl)propan-2-ol

Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 264 mg 2-(2-(Prop-1-en-1-yl)phenyl)propan-2-ol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) mit einer Reaktionszeit von 50 min durchgeführt. *q*NMR-Analyse (66 μ L, 0.25 mmol, 0.17 Äq. Tetradecan) zeigt 85% des Eliminierungsproduktes (Isomerenmisch im gleichen Verhältnis wie Edukt) bei vollständigem Umsatz.^[239]

Cyclisierung von (*E*)-(2-Styrylphenyl)methanol



A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 316 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-(2-Styrylphenyl)-methanol, 15.0 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.08 mmol, 0.05 Äq.) in 1.30 mL Chlorbenzol durchgeführt. GC/MS-Analyse zeigt nur Edukt.

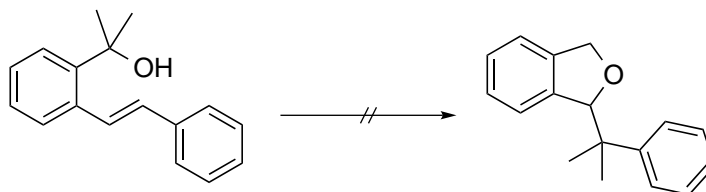
B) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 421 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-(2-Styrylphenyl)-methanol, 82.0 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.40 mmol, 0.20 Äq.) in 1.70 mL Chlorbenzol bei 280 °C durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analyse zeigen nur Edukt.

C) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 293 mg (1.40 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-(2-Styrylphenyl)-methanol, 140 μL AlMe_3 (2.0 M, 0.28 mmol, 0.20 Äq.) in 2 mL trockenem Toluol durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analyse zeigen nur Edukt.

D) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 421 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-(2-Styrylphenyl)-methanol, 200 μL AlMe_3 (2.0 M, 0.40 mmol, 0.20 Äq.) und 75.0 mg 2,6-Dimesityl-4-methylbenzoesäure (0.40 mmol, 0.20 Äq.) in 2 mL trockenem Toluol durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analyse zeigen nur Edukt.

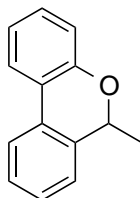
E) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 421 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-(2-Styrylphenyl)-methanol, 131 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.40 mmol, 0.20 Äq.), 118 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.40 mmol, 0.20 Äq.) und 7.30 μL Wasser (0.40 mmol, 0.20 Äq.) in 2 mL Toluol durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analyse zeigen eine komplexe Mischung, die weder Edukt noch das gewünschte Produkt enthält.

Cyclisierung von (*E*)-2-(2-Styrylphenyl)propan-2-ol



Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 447 mg (1.88 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-(2-Styrylphenyl)propan-2-ol und 18 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.09 mmol, 0.05 Äq.) durchgeführt. Weder im GC/MS noch im NMR der Reaktion kann Produkt detektiert werden.

2.9. Versuche zur Cyclisierung weiterer Substrate

6-Methyl-6*H*-benzo[*c*]chromen (124)

A) Synthese nach AAV 2 mit 294 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2'-Allyl-2-hydroxy-1,1'-biphenyl. *q*-NMR-Analyse mit 70 μL (0.27 mmol, 0.18 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 10% Cyclisierungsprodukt **124** sowie 61% Edukt.

B) Synthese nach AAV 2 mit 271 mg (1.38 mmol, 1.00 Äq.) 2'-Allyl-2-hydroxy-1,1'-biphenyl, 22.7 mg (0.07 mmol, 0.05 Äq.) (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**), 20.4 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.07 mmol, 0.05 Äq.) und 1.24 μL Wasser (0.07 mmol, 0.05 Äq.) in 2.8 mL Toluol. *q*-NMR-Analyse mit 91 μL (0.35 mmol, 0.25 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 11% Cyclisierungsprodukt **124** sowie 66% Edukt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1) werden 82 mg eines gelben Öls erhalten, das am HV getrocknet wird. HPLC-Analytik ergibt einen *ee* von 34%.

C) Synthese nach AAV 2 mit 129 mg (0.66 mmol, 1.00 Äq.) 2'-Allyl-2-hydroxy-1,1'-biphenyl, 10.8 mg (0.03 mmol, 0.05 Äq.) (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**), 9.7 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.03 mmol, 0.05 Äq.) und 0.59 μL Wasser (0.03 mmol, 0.05 Äq.) in 1 mL Toluol mit einer Reaktionszeit von 30 min. *q*-NMR-Analyse mit 87 μL (0.33 mmol, 0.50 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 40-45% Cyclisierungsprodukt **124**. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 100:1) werden 54 mg (0.28 mmol, 42%) eines farblosen Feststoffes erhalten. HPLC-Analytik ergibt einen *ee* von 17%.

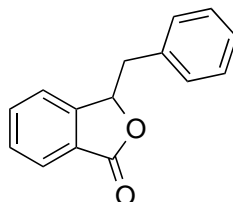
D) Synthese nach AAV 2 mit 144 mg (0.73 mmol, 1.00 Äq.) 2'-Allyl-2-hydroxy-1,1'-biphenyl, 12.1 mg (0.04 mmol, 0.05 Äq.) (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**), 10.9 μL $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.04 mmol, 0.05 Äq.) und 0.67 μL Wasser (0.04 mmol, 0.05 Äq.) in 1.5 mL Toluol mit einer Reaktionszeit von 30 min. *q*-NMR-Analyse mit 96 μL (0.37 mmol, 0.50 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 43-45% Cyclisierungsprodukt **124**. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 100:1) wird per HPLC-Analytik der *ee* zu 24% bestimmt.

¹**H-NMR** (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.81 – 7.64 (m, 2H), 7.41 – 7.11 (m, 5H), 7.09 – 6.92 (m, 2H), 5.27 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

HPLC (OJ, Hexan/^{*i*}PrOH 90:10, 0.4 mL/min, 20 °C): t_R = 27.04 min und 29.26 min

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[229]

3-Benzylisobenzofuran-1(3H)-on (125)



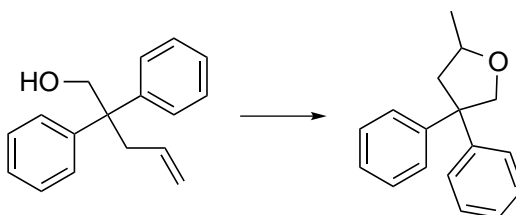
A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 274 mg (1.22 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-Styrylbenzoesäure, 50.0 mg Al(O^{*i*}Pr)₃ (0.24 mmol, 0.20 Äq.) in 1.50 mL Chlorbenzol durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analyse zeigen Edukt sowie vermutlich kleine Mengen (*E*)-2-Styrylbenzoesäure-isopropylester (m/z = 266).

B) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 448 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-Styrylbenzoesäure, 200 µL AlMe₃ (2.0 M, 0.40 mmol, 0.20 Äq.) in 2 mL trockenem Toluol durchgeführt. *q*NMR-Analyse mit 94 µL Tetradecan (0.38 mmol, 0.18 Äq.) als internem Standard ergibt für **125** eine Ausbeute von 10%.^[255]

C) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 448 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-Styrylbenzoesäure, 200 µL AlMe₃ (2.0 M, 0.40 mmol, 0.20 Äq.) und 75.0 mg 2,6-Dimesityl-4-methylbenzoesäure (0.40 mmol, 0.20 Äq.) in 2 mL trockenem Toluol durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analyse zeigen Edukt sowie vermutlich kleine Mengen (*E*)-2-Styrylbenzoesäure-isopropylester (m/z = 266).

D) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 448 mg (2.00 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-Styrylbenzoesäure, 131 mg (*S*)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**1**) (0.40 mmol, 0.20 Äq.), 118 µL Ti(O^{*i*}Pr)₄ (0.40 mmol, 0.20 Äq.) und 7.30 µL Wasser (0.40 mmol, 0.20 Äq.) in 2 mL Toluol durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analyse zeigen Edukt sowie vermutlich kleine Mengen (*E*)-2-Styrylbenzoesäure-isopropylester (m/z = 266).

2-Methyl-4,4-diphenyltetrahydrofuran



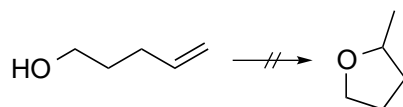
Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 358 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2,2-Diphenylpent-4-enol durchgeführt. Da im GC/MS der Reaktionsmischung nur Edukt zu finden ist,

wird noch einmal auf 240 °C für 40 min sowie auf 290 °C für 30 min erhitzt. q -NMR-Analyse mit 98 μ L (0.38 mmol, 0.25 Äq.) Tetradecan als internem Standard ergibt 5-6% Cyclisierungsprodukt sowie 61% Edukt. Das Produkt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1) aufgereinigt und per HPLC analysiert.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.37 – 7.11 (m, 10H), 4.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 1H) 4.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 12.1, 9.5 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

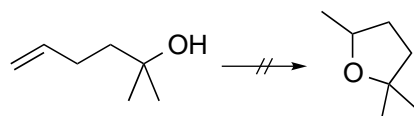
HPLC (OJ, Hexan/ i PrOH 90:10, 0.4 mL/min, 20 °C): Racemisch (t_R = 26.03 min und 28.21 min)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[111]



A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 208 μ L 4-Pentenol (2.00 mmol, 1.00 Äq.) und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen nur Edukt.

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 156 μ L 4-Pentenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen nur Edukt.

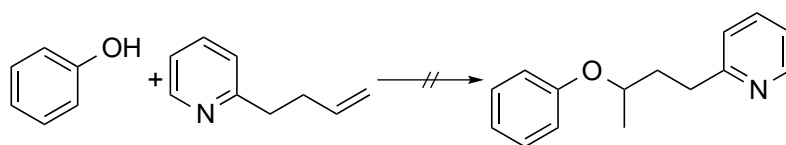


A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 228 μ L 2-Methyl-hex-4-en-2-ol (2.00 mmol, 1.00 Äq.) und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen keine Cyclisierungsprodukte.

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 171 μ L 2-Methyl-hex-4-en-2-ol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen keine Cyclisierungsprodukte.

2.10. Versuche zur intermolekularen Hydroalkoxylierung

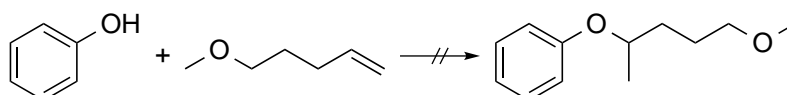
Phenol/2-(3-Butenyl)pyridin



A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 188 mg Phenol (2.00 mmol, 1.00 Äq.), 266 mg 2-(3-Butenyl)pyridin (2.00 mmol, 1.00 Äq.) und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen keine Reaktion.

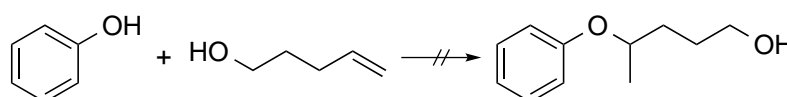
B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 141 mg Phenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) und 200 mg 2-(3-Butenyl)pyridin (1.50 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen keine Reaktion.

Phenol/1-Methoxy-4-penten



Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 141 mg Phenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) und 150 mg 1-Methoxy-4-penten (1.50 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen keine Reaktion.

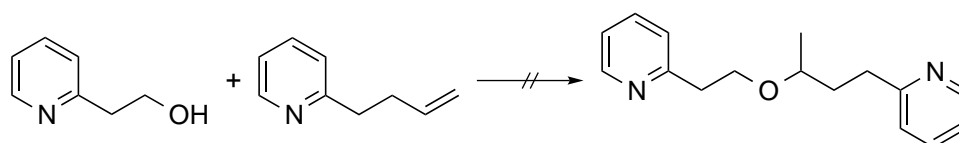
Phenol/4-Pentenol



A) Die Reaktion wird nach AAV 1 mit 188 mg Phenol (2.00 mmol, 1.00 Äq.), 208 μL 4-Pentenol (2.00 mmol, 1.00 Äq.) und 20 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.10 mmol, 0.05 Äq.) in 1.7 mL Chlorbenzol durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen keine Reaktion.

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 141 mg Phenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) und 156 μL 4-Pentenol (1.50 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. NMR- und GC/MS-Analyse zeigen keine Reaktion.

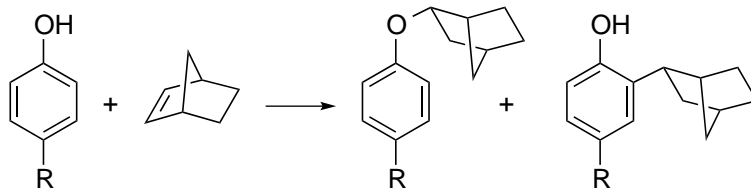
2-(2-Hydroxyethyl)pyridin/2-(3-Butenyl)pyridin



A) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 169 μL (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Hydroxyethyl)pyridin, 214 μL (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-(3-Butenyl)pyridin und 286 mg (1.50 mmol, 1.00 Äq.) CuI durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analytik zeigen außer den Edukten nur kleine Mengen des Eliminierungsproduktes 2-Vinylpyridin.^[256]

B) Die Reaktion wird nach AAV 2 mit 169 μL (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-(2-Hydroxyethyl)pyridin und 214 μL (1.50 mmol, 1.00 Äq.) 2-(3-Butenyl)pyridin durchgeführt. GC/MS- und NMR-Analytik zeigen außer den Edukten nur kleine Mengen des Eliminierungsproduktes 2-Vinylpyridin.^[256]

2.11. Addition von Phenolen an Norbornen



Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3)

$\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (20.4 mg, 0.10 mmol, 0.05 Äq.) wird in einem Mikrowellengefäß in 1.7 mL Chlorbenzol gelöst, das entsprechende Phenol (2.00 mmol, 1.00 Äq.) und Norbornen (188 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktion für die angegebene Zeit auf die angegebene Temperatur im Mikrowellenreaktor erhitzt. Das Gemisch wird per GC/MS und (*q*)NMR (94 μL Tetradecan (0.36 mmol, 0.18 Äq.) als interner Standard) analysiert und bei Bedarf per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1, 30:1 oder 20:1) durch direktes Auftragen auf die Säule aufgereinigt.

Durchgeführte Versuche

Nach AAV 3 werden die in Tabelle 42 aufgeführten Versuche durchgeführt.

Tabelle 42. – Versuche zur Addition von *para*-substituierten Phenolen an Norbornen

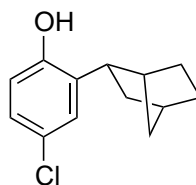
| Nr. | Phenol | T [°C] | t [min] | O-Alkylierung ^a [%] | C-Alkylierung ^a [%] |
|----------------|-----------------------------|--------|---------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 ^b | <i>p</i> -Chlor- (259 mg) | 240 | 20 | 14 (5.5) | 24 ^[257] |
| 2 | <i>p</i> -Methoxy- (249 mg) | 240 | 20 | (26) | 32 ^[258] |
| 3 | <i>p</i> -Nitro- (278 mg) | 240 | 20 | (37) | - |
| 4 ^c | Phenol (188 mg) | 250 | 20 | 41 | 6 |
| 5 ^d | Phenol (565 mg) | 250 | 20 | 31 | 3 |
| 6 | <i>p</i> -Chlor- (259 mg) | 240 | 30 | 4 | 84 |
| 7 | <i>p</i> -Chlor- (259 mg) | 240 | 40 | 1 | 96 |
| 8 | <i>p</i> -Chlor- (259 mg) | 260 | 20 | 5 | 89 |
| 9 | <i>p</i> -Chlor- (259 mg) | 280 | 20 | 2 | 98 |

^aPer ^qNMR bestimmte Ausbeuten; isolierte Ausbeuten nach Säulenchromatographie in Klammern

^bZehnfacher Reaktionsansatz

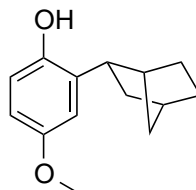
^c3.00 Äq. Norbornen (565 mg, 6.00 mmol)

^d3.00 Äq. Phenol (6.00 mmol)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 1.76 (ddd, J = 13.1, 6.7, 2.5 Hz, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.42 (m, 3H), 1.26 – 1.12 (m, 3H).

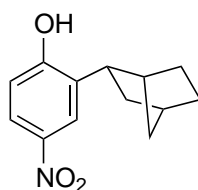
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[108]



¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.83-6.77 (m, 4H, Ar-*H*), 4.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H, OCH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H, Alk-*H*), 2.30 (br s, 1H, Alk-*H*), 1.74 - 1.69 (m, 1H, Alk-*H*), 1.68-1.10 (m, 7H, Alk-*H*).

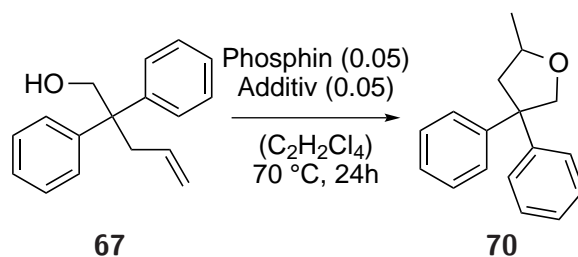
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.7 (Ar-*C*), 152.1 (Ar-*C*), 114.8 (Ar-*C*), 80.79 (ArO-*CH*), 55.97(OCH₃), 41.21 (Alk-*C*), 40.12 (Alk-*C*), 35.62 (Alk-*C*), 35.27 (Alk-*C*), 28.66 (Alk-*C*), 24.51 (Alk-*C*).

HRMS (EI): Berechnet: 233.1049; Gefunden: 233.1046.



$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.20 - 8.15 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 4.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.37 (br s, 1H), 1.82 (ddd, $J = 3.6$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 1.68-1.16 (m, 7H).

2.12. Versuche zur *hidden acid*-Katalyse



Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4)

2,2-Diphenyl-pent-4-en-1-ol (238 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) wird in einem Schlenkrohr oder Headspace-Vial unter Argon in 0.5 ml 1,1,2,2-Tetrachlorethan vorgelegt, 0.05 mmol (0.05 Äq.) des entsprechenden Triphenylphosphins sowie 0.05 mmol (0.05 Äq.) Säureadditiv zugegeben und die Mischung unter Argon 70 °C erhitzt. Die Reaktion wird per GC/MS und NMR analysiert und aus dem NMR-Spektrum das Verhältnis von **67** zu **70** bestimmt.^[111]

Durchgeführte Versuche

Nach AAV 4 werden die in Tabelle 43 aufgeführten Versuche durchgeführt.

Tabelle 43. – Versuche zur *hidden acid*-Hydroalkoxylierung von Diphenylpentenol

| Nr. | t [h] | Triphenylphosphin | Additiv | 67 : 70 |
|---------------------|-------|------------------------------------|---|-----------------------------|
| 1 ^a | 27 | PPh ₃ (13.1 mg) | - | 1.9 : 1 |
| 2 | 24 | PPh ₃ (13.1 mg) | - | Kein Umsatz |
| 3 | 24 | PPh ₃ (13.1 mg) | - | Kein Umsatz |
| 4 | 24 | PPh ₃ (13.1 mg) | - | Kein Umsatz |
| 5 | 24 | PPh ₃ (13.1 mg) | - | Kein Umsatz |
| 6 | 27 | 4-Chloro- (18.3 mg) | - | Kein Umsatz |
| 7 | 27 | 4-Trifluoromethyl- (23.3 mg) | - | Kein Umsatz |
| 8 | 36 | 4-Chloro- (18.3 mg) | TMSCl (6.35 μ L) | 4.56 : 1 |
| 9 | 36 | 4-Chloro- (18.3 mg) | TfOH (4.42 μ L) | 1 : 2.91 |
| 10 | 24 | 4-Chloro- (18.3 mg) | (Tf) ₂ NH (14.1 mg) | Vollst. Umsatz |
| 11 | 24 | <i>o</i> -Tolyl (15.2 mg) | - | Kein Umsatz |
| 12 | 24 | PPh ₃ (13.1 mg) | TMSCl (6.35 μ L) | 3.3 : 1 |
| 13 | 24 | PPh ₃ (13.1 mg) | Tritylchlorid (13.9 mg) | 4.2 : 1 |
| 14 | 24 | OPPh ₃ (13.9 mg) | - | Kein Umsatz |
| 15 | 24 | OPPh ₃ (13.9 mg) | TMSCl (6.35 μ L) | 3.6 : 1 |
| 16 | 24 | OPPh ₃ · HOTf (21.4 mg) | - | 11 : 1 |
| 17 ^[111] | 24 | PPh ₃ (13.1 mg) | [Pt(C ₂ H ₄)Cl ₂] ₂ (29.3 mg) | Vollst. Umsatz ^b |

^aDie Reaktion wurde insgesamt viermal wiederholt, sowohl im Head-Space-Vial (2, 3), im Schlenkrohr (4) als auch in einem vorher mit HCl gespülten Head-Space-Vial (5). Obwohl in Eintrag 1 das Produkt eindeutig in DC, GC/MS und NMR zu erkennen war, ließ sich das Ergebnis nicht reproduzieren.

^bProdukt und nicht näher identifiziertes Nebenprodukt (evtl. Doppelbindungs-Isomer) im Verhältnis 1:1

Triphenylphosphinoxid-HOTf-Addukt

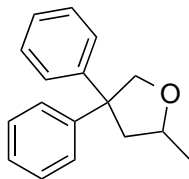
In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 278 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Triphenylphosphinoxid in 1 mL trockenem DCM gelöst und 88.5 μ L HOTf (1.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wird 1h bei RT gerührt, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand in der Glove-Box per NMR analysiert.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.98 (br s, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 9H), 7.59 – 7.51 (m, 6H).

³¹P-NMR (146 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 52.15.

Reaktion von Triphenylphosphinen mit Tetrachlorethan

Triphenylphosphin (13.1 mg, 0.05 mmol) bzw. Tris(*p*-Chlorphenyl)phosphin (18.3 mg, 0.05 mmol) werden jeweils in ein mit Argon gespültes Head-Space-Vial gegeben, das Vial verschlossen und 0.5 mL 1,1,2,2-Tetrachlorethan zugegeben. Von der Lösung wird jeweils ein NMR aufgenommen, für 2 d auf 70 °C erhitzt und erneut ein NMR aufgenommen.

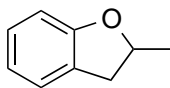
Hydroalkoxylierung mit BINAPO · HOTf

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 32.7 mg (0.05 mmol, 0.05 Äq.) (*R*)-BINAPO (**115**) in 0.5 mL 1,1,2,2-Tetrachlorethan gelöst, 4.42 μL HOTf (0.05 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zu der Lösung werden 238 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 2,2-Diphenylpent-4-en-1-ol gegeben und 23 h bei RT sowie 21 h bei 70 °C gerührt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 40:1) werden 176 mg (0.74 mmol, 74%) eines weißen, kristallinen Feststoffs erhalten, der laut HPLC racemisch ist.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 4.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 12.1, 5.7 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 12.1, 9.5 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

HPLC (OJ, Hexan/*i*PrOH 90:10, 0.4 mL/min, 20 °C): t_R = 31.16 min und 33.36 min.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[111]



In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 32.7 mg (0.05 mmol, 0.05 Äq.) (*R*)-BINAPO (**115**) in 0.5 mL 1,1,2,2-Tetrachlorethan gelöst, 4.42 μL HOTf (0.05 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Zu der Lösung werden 131 μL (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 2-Allylphenol gegeben und 17 h bei RT sowie 22 h bei 70 °C gerührt. $q\text{NMR}$ -Analyse mit 65 μL Tetradecan (0.25 mmol, 0.25 Äq.) als internem Standard ergibt 75% Ausbeute.^[78] Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Et₂O 50:1) wird das Produkt per HPLC analysiert; es hat keinen *ee*.

3. Versuche zur *o*-Arylierung von Triphenylphosphinoxid**3.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5)**

In ein ausgeheiztes Schlenkrohr unter Argon werden 278 mg Triphenylphosphinoxid (1.00 mmol, 1.00 Äq.), 419 μL Brombenzol (4.00 mmol, 4.00 Äq.) und 0.05 mmol Metallvorläufer zusammen mit Ligand, Base und Additiv gegeben, im jeweiligen Lösungsmittel

gelöst und für die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung werden 5 mL Wasser gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit 1N HCl (aq.) Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird per ³¹P-NMR analysiert.

3.2. Durchgeführte Versuche

Nach AAV 5 werden die in Tabelle 44 aufgeführten Versuche durchgeführt. Die Ergebnisse des Screenings sind in Kapitel B, Abschnitt 2 (Seite 51) aufgeführt.

Tabelle 44. – Versuche zur *o*-Arylierung von Triphenylphosphinoxid

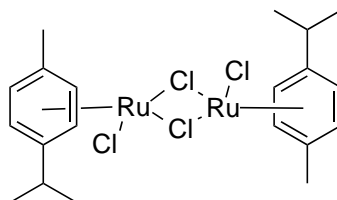
| | Metallvorläufer | mg | Ligand | mg | mmol | Äq. | Base | g | mmol | Äq. | Lsm. | mL | T [°C] | t [h] |
|------------------|---|------|---|------|------|------|----------------------------------|------|------|------|------------------|----|------------------|-------|
| 1 | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | PPh ₃ | 78.7 | 0.30 | 0.30 | Cs ₂ CO ₃ | 1.30 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 110 | 16 |
| 2 | [RuCl ₂ (Benzol)] ₂ | 12.5 | PPh ₃ | 26.2 | 0.10 | 0.10 | K ₂ CO ₃ | 0.55 | 4.00 | 4.00 | NMP | 2 | 110 | 14 |
| 3 | RuCl ₃ · <i>x</i> H ₂ O | 10.4 | PPh ₃ | 26.2 | 0.10 | 0.10 | Na ₂ CO ₃ | 0.53 | 5.00 | 5.00 | NMP | 4 | 120 | 24 |
| 4 ^a | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | PPh ₃ | 78.7 | 0.30 | 0.30 | Cs ₂ CO ₃ | 3.26 | 10.0 | 10.0 | Toluol | 8 | 110 | 22 |
| 5 | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | PPh ₃ | 78.7 | 0.30 | 0.30 | Cs ₂ CO ₃ | 1.30 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 2 | 110 | 21 |
| 6 | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | PPh ₃ | 78.7 | 0.30 | 0.30 | Cs ₂ CO ₃ | 1.30 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 240 ^b | 0.5 |
| 7 | [RuCl ₂ (Benzol)] ₂ | 12.5 | PPh ₃ | 26.2 | 0.10 | 0.10 | K ₂ CO ₃ | 0.55 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 2 | 110 | 18 |
| 8 ^c | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | PPh ₃ | 78.7 | 0.30 | 0.30 | Cs ₂ CO ₃ | 1.30 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 110 | 22 |
| 9 ^d | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | PPh ₃ | 78.7 | 0.30 | 0.30 | Cs ₂ CO ₃ | 1.30 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 110 | 24 |
| 10 | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | P(^t Bu) ₃ · HBF ₄ | 87.0 | 0.30 | 0.30 | Cs ₂ CO ₃ | 1.30 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 180 ^b | 0.5 |
| 11 | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | - | - | - | - | NaO ^t Bu ^e | 0.38 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 110 | 24 |
| 12 | [RuCl ₂ (Benzol)] ₂ | 12.5 | PPh ₃ | 26.2 | 0.10 | 0.10 | K ₂ CO ₃ | 0.55 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 2 | 180 ^b | 0.75 |
| 13 | [RuCl ₂ (<i>p</i> -Cymol)] ₂ | 15.3 | PPh ₃ | 26.2 | 0.10 | 0.10 | K ₂ CO ₃ | 0.55 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 2 | 180 ^b | 0.75 |
| 14 | [RuCl ₂ (<i>p</i> -Cymol)] ₂ | 15.3 | PPh ₃ | 26.2 | 0.10 | 0.10 | K ₂ CO ₃ | 0.55 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 2 | 180 ^b | 0.75 |
| 15 | [RuCl ₂ (<i>p</i> -Cymol)] ₂ | 15.3 | PivOH | 30.6 | 0.30 | 0.30 | K ₂ CO ₃ | 0.55 | 4.00 | 4.00 | NMP | 4 | 100 | 24 |
| 16 ^f | RuCl ₃ · <i>x</i> H ₂ O | 10.4 | PivOH | 20.4 | 0.20 | 0.20 | K ₂ CO ₃ | 0.44 | 3.20 | 3.20 | H ₂ O | 2 | 100 | 24 |
| 17 ^f | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | - | - | - | - | NaO ^t Bu ^e | 0.38 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 240 ^b | 0.75 |
| 18 ^f | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | - | - | - | - | KO ^t Bu | 0.45 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 240 ^b | 0.75 |
| 19 | [RuCl ₂ (Benzol)] ₂ | 12.5 | PPh ₃ | 26.2 | 0.10 | 0.10 | K ₂ CO ₃ | 0.55 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 2 | 240 ^b | 0.75 |
| 20 | [RuCl ₂ (<i>p</i> -Cymol)] ₂ | 15.3 | PPh ₃ | 26.2 | 0.10 | 0.10 | K ₂ CO ₃ | 0.55 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 2 | 240 ^b | 0.75 |
| 21 ^{df} | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | - | - | - | - | NaO ^t Bu ^e | 0.38 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 240 ^b | 0.75 |
| 22 ^{df} | Pd(OAc) ₂ | 11.2 | - | - | - | - | K ₃ PO ₄ | 0.85 | 4.00 | 4.00 | Toluol | 8 | 240 ^b | 0.75 |

^a10 Äq. PhBr (1.05 mL, 10.0 mmol)^bMikrowellenreaktor^cPhOTf anstelle PhBr (0.65 mL, 4.00 mmol, 4.00 Äq.)^dPhI anstelle PhBr (0.45 mL, 4.00 mmol, 4.00 Äq.)^e*In situ* erzeugt aus 165 mg 60% NaH und 0.38 mL ^tBuOH^fZur Aufarbeitung mit EtOAc versetzt

4. Transferhydrierung

4.1. Synthesen

Di- μ -Chloro-bis[chloro(*p*-cymol)ruthenium(II)] (126)

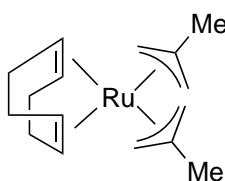


Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[162] 1.00 g $\text{RuCl}_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (40-43% Ru, 4.11 mmol, 1.00 Äq.) werden in einem Mikrowellen-Vial in 10 mL MeOH gelöst, 3.29 mL α -Phellandren (20.5 mmol, 5.00 Äq.) zugegeben und für 0.5 min bei 140 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt. Die Reaktion wird dreimal mit je 10 mL Pentan versetzt, gut durchmischt und die Pentanphasen abgetrennt. Der in der Methanolphase ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und dreimal mit je 10 mL Pentan gewaschen. Nach Trocknen am HV werden 725 mg (1.18 mmol) eines dunkelroten Pulvers erhalten. Aus der Mutterlauge werden über Nacht bei 4 °C weitere 80 mg (0.13 mmol) Produkt, insgesamt also 805 mg (1.33 mmol, 64%) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H, Ar- H), 5.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 4H, Ar- H), 2.93 (sep, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.16 (s, 6H, Ar- CH_3), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[259]

Aufreinigung von Bis(2-methylallyl)(1,5-cyclooctadien)ruthenium(II) (127)



Altes, aufzureinigendes $\text{Ru}(\text{cod})(\text{metallyl})_2$ wird in durch Durchblubbern von Argon entgastem Pentan gelöst, unter Argon über eine Al_2O_3 -Säule in einen ausgeheizten Schlenk Kolben filtriert und die Säule mit Pentan gewaschen bis das Eluat farblos ist. Die Säule wird zuvor mit entgastem Pentan gespült. Das gelbe Filtrat wird am Wasserstrahlvakuum auf ein kleines Volumen eingengt, übers Wochenende bei -20 °C sowie anschließend

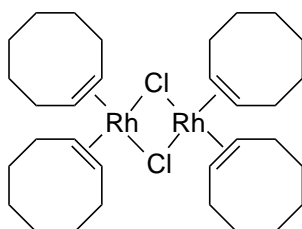
unter starkem Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kristallisiert. Der Überstand wird abfiltriert und der graue Feststoff mit 20 mL Pentan gewaschen, erneut filtriert und am HV getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 3.97 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 3.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 14.2, 8.3$ Hz, 2H), 1.93 (dt, $J = 13.9, 10.0$ Hz, 3H), 1.71 (s, 6H), 1.58 (s, 4H), 1.20 (td, $J = 8.9, 5.7$ Hz, 2H), 0.29 (s, 6H), 0.23 (s, 2H).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.94 (dd, $J = 8.9, 5.5$ Hz, 2H), 3.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.01 – 2.84 (m, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 4H), 2.04 (dt, $J = 13.9, 10.0$ Hz, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.67 (ddd, $J = 14.6, 9.5, 5.3$ Hz, 2H), 1.18 (td, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 2H), 0.12 (s, 2H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[163]

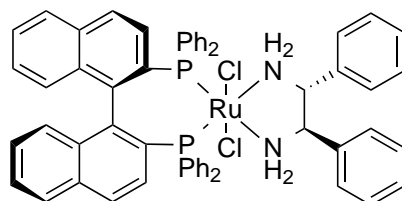
Di- μ -Chloro-Bis(Cycloocten)-Dirhodium(I) (128)



Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[260] In einem Schlenkkolben wird ein Gemisch aus 10 mL *i*PrOH und 2.5 mL Wasser dreimal durch kurzes Evakuieren und anschließendem Durchblubbern von Argon entgast. Darin werden 500 mg $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.92 mmol, 1.00 Äq.) gelöst, 1.50 mL Cycloocten (11.6 mmol, 6.00 Äq.) zugegeben, für 15 min gerührt und anschließend für 5 d stehen gelassen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit EtOH gewaschen und am HV getrocknet. Es werden 269 mg (0.75 mmol, 39%) Produkt als oranger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.63 (td, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 8H), 2.14 (s, 16H), 1.76 – 1.36 (m, 32H).

$\text{RuCl}_2[(R)\text{-BINAP}][(R,R)\text{-DPEN}]$ (129)



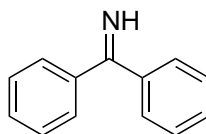
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[261] In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 31 mg Ru[(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (0.05 mmol, 1.00 Äq. bez. auf Ru) und 62 mg (*R*)-BINAP (0.10 mmol, 1.00 Äq.) in 5 mL trockenem DMF gelöst und 30 min bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden zu der tiefroten Lösung 23 mg (*R,R*)-1,2-Diphenylethyldiamin (0.11 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig trockenem DCM (ca. 0.4 mL) gelöst und mit wenig trockenem Et₂O gefällt. Nach Filtrieren, Waschen mit Et₂O und Trocknen am HV werden 44 mg (0.04 mmol, 43%) eines hellbraun-beigen Feststoffes erhalten, der direkt in der Transferhydrierung verwendet wird.

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 8.71 (dt, *J* = 7.9, 3.6 Hz, 2H), 8.42 – 8.26 (m, 3H), 8.15 (s, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 7.9, 6.4, 1.3 Hz, 2H), 6.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.78 – 6.65 (m, 8H), 6.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 6.43 – 6.29 (m, 6H), 4.64 – 4.46 (m, 2H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 3.37 – 3.19 (m, 2H).

³¹P-NMR (203 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 46.73.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[262]

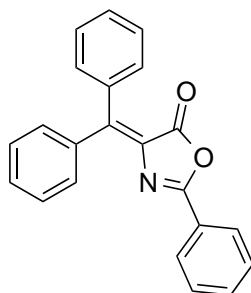
Diphenylmethanimin (130)



Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[263] In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 365 mg (15.0 mmol, 1.50 Äq.) Magnesiumspäne und ein Korn Iod in 3 mL trockenem Et₂O suspendiert. Dazu wird 1 mL einer Lösung aus 1.26 mL Brombenzol (12.0 mmol, 1.20 Äq.) in 10 mL Et₂O gegeben, gerührt bis die Iodfarbe verschwunden ist und anschließend die restliche Lösung so zu getropft dass die Reaktion mäßig siedet (15 min). Nach Rühren für weitere 45 min wird über 15 min eine Lösung von 1.02 mL Benzonitril (10.0 mmol, 1.00 Äq.) in 7 mL Et₂O zugetropft. Die braune Suspension wird mit 10 mL Et₂O verdünnt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von 2.43 mL MeOH beendet, für 2 h gerührt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit 2x 5 mL EtOAc gewaschen, das Lösungsmittel aus dem Filtrat entfernt und es werden 2.22 g Rohprodukt erhalten, welche ohne weitere Aufreinigung umgesetzt werden.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.86 (s, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 4H), 7.53 – 7.36 (m, 6H).

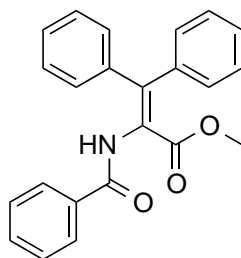
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[263]

4-(Diphenylmethylen)-2-phenyloxazol-5(4H)-on (131)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[264] Zu einer Suspension von 3.58 g Hippursäure (20.0 mmol, 2.00 Äq.) und 2.77 mL NEt_3 (20.0 mmol, 2.00 Äq.) in 40 mL Toluol wird eine Lösung von 1.90 mL (20.0 mmol, 2.00 Äq.) Ethylchloroformiat in 10 mL Toluol getropft und die Mischung 4 h bei RT gerührt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert, das Filtrat zu einer Lösung von 1.81 g Benzophenonimin (10.0 mmol, 1.00 Äq.) in 6 mL Toluol getropft und die Reaktion 1 h bei 55 °C gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhaltene Feststoff wird in 28 mL EtOH suspendiert und filtriert. Nach Trocknen am HV werden 1.18 g (3.63 mmol, 18%) eines neongelben Pulvers erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.04 (app-d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.66 – 7.23 (m, 13H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[264]

Methyl-2-benzamido-3,3-diphenylacrylat (132)

4-(Diphenylmethylen)-2-phenyloxazol-5(4H)-on (1.18 g, 3.63 mmol, 1.00 Äq.) wird in 36 mL MeOH suspendiert, ein Plätzchen KOH (120 mg) zugegeben und die Mischung für 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Per DC wird auf vollständigen Umsatz überprüft, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand aus 10 mL MeOH umkristallisiert. Es werden 782 mg (2.19 mmol, 60%) eines leicht gelblichen Feststoffes erhalten. Aus der

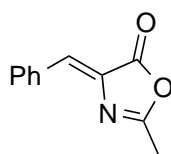
Mutterlauge wird nach Einengen am Vakuum, Suspendieren des Rückstands in MeOH, Filtern und Waschen mit MeOH eine zweite Fraktion von 138 mg erhalten. Insgesamt ergeben sich 920 mg (2.57 mmol, 71%)

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.29 (m, 10H), 7.21 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 166.23, 165.57, 165.05, 139.28, 138.28, 135.90, 132.68, 132.22, 129.90, 129.21, 128.90, 128.73, 128.16, 127.29, 125.59, 52.20.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[264]

(Z)-4-Benzyliden-2-methyloxazol-5(4H)-on (133)

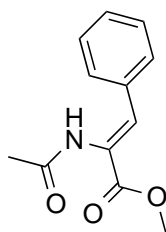


Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[171] Eine Mischung aus 2.43 g (20.0 mmol, 1.00 Äq.) Acetylglycin, 1.21 g Natriumacetat (14.8 mmol, 0.74 Äq.), 2.99 mL Benzaldehyd (29.6 mmol, 1.48 Äq.) sowie 4.73 mL Acetanhydrid (50.0 mmol, 2.50 Äq.) wird solange auf 100 °C erhitzt bis sich eine klare Lösung ergibt. Anschließend wird 1 h zum Rückfluss erhitzt und auf RT abgekühlt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wird mit 5 mL Wasser versetzt und mit einem Spatel aufgebrochen und durchmischt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und mit 200 mL kaltem Wasser gewaschen. Der erhaltene hellbraun-gelbe Feststoff wird über Nacht im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet und es werden 3.18 g (17.0 mmol, 85%) Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.08 (app-dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.44 (app-dd, J = 5.3, 2.0 Hz, 3H, Ar-*H*), 7.15 (s, 1H, Ar-*CH=C*), 2.41 (s, 3H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[265]

Methyl-(Z)-2-acetamido-3-phenylacrylat (77)



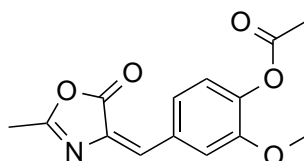
Eine Mischung von 3.18 g (17.0 mmol, 1.00 Äq.) Azlacton **133** und einem Plätzchen KOH (163 mg) in 15 mL MeOH wird 3 h zum Rückfluss sowie über Nacht auf 60 °C erhitzt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf Kieselgel adsorbiert. Die Aufreinigung erfolgt durch Säulenchromatographie, wobei zunächst die Verunreinigungen mit EtOAc/Hexan 2:1 von der Säule gewaschen und anschließend das Produkt mit EtOAc eluiert wird. Es werden 2.45 g (11.2 mmol, 66%) Methyl-(*Z*)-2-acetamido-3-phenylacrylat als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56 – 7.30 (m, 5H, Ar-*H*), 7.02 (s, 1H, Ar-*CH=C*), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.13 (s, 3H, COCH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.71, 165.73, 133.75, 132.23, 129.61, 129.45, 128.60, 124.30, 52.70, 23.42.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[266]

(*E*)-2-Methoxy-4-((2-methyl-5-oxooxazol-4(5*H*)-yliden)methyl)phenylacetat (**134**)



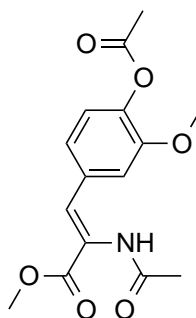
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[267] Eine Mischung aus 1.52 g Vanillin (10.0 mmol, 1.00 Äq.), 1.41 g *N*-Acetylglycin (12.0 mmol, 1.20 Äq.), 1.07 g NaOAc (13.0 mmol, 1.30 Äq.) und 4.73 mL Acetanhydrid (40.0 mmol, 5.00 Äq.) wird für 4 h auf 120 °C erhitzt. Die nach Abkühlen auf RT erhaltene feste Masse wird mit 5 mL Eiswasser gut durchmischt, filtriert und viermal mit je 2 mL EtOH gewaschen. Nach Trocknen am HV werden 1.92 g (7.00 mmol, 70%) eines gelben Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.94 (app-d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (app-dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.18 – 6.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.56, 167.68, 166.13, 151.32, 142.13, 132.48, 132.01, 130.53, 125.76, 123.12, 115.30, 55.96, 20.63, 15.72.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[268]

Methyl-(Z)-2-acetamido-3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylat (135)



Zu einer Suspension von 1.92 g (7.00 mmol, 1.00 Äq.) des Vanillin-Azlactons **134** in 56 mL MeOH werden 485 μL NEt_3 gegeben (3.50 mmol, 0.50 Äq.) und 3.5 h bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand aus 10 mL *i*PrOH umkristallisiert und es werden nach Trocknen am HV 1.54 g (5.01 mmol, 72%) eines gelben Feststoffes erhalten.

R_f (EtOAc/Hexan 2:1): 0.08

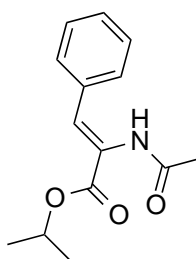
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.34 (s, 1H), 7.17 – 6.98 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 168.92, 165.58, 150.96, 140.44, 132.43, 131.67, 124.48, 124.44, 122.96, 122.40, 113.42, 55.78, 52.78, 23.40, 20.69.

EA: Berechnet: C, 58.63, H, 5.58, N, 4.56; Gefunden: C, 58.41, H, 5.58, N, 4.65

HRMS (EI): Berechnet: 307.1050; Gefunden: 307.1052

Isopropyl-(Z)-2-acetamido-3-phenylacrylat (136)



Zu einer Lösung von 1.25 g Acetamidozimtsäure (5.00 mmol, 1.00 Äq.), 1.16 mL *i*PrOH (15.0 mmol, 3.00 Äq.) und 489 μL DMAP (4.00 mmol, 0.80 Äq.) in 5 mL trockenem DCM wird bei 0 °C 1.13 g DCC (5.50 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und 5 min bei dieser

Temperatur sowie anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird filtriert, das Filtrat zweimal mit 1N HCl und zweimal mit ges. NaHCO₃ (aq.) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Feststoff aus 10 mL *i*PrOH umkristallisiert, wobei 436 mg (2.33 mmol, 47%) des entsprechenden Azlactons **133** erhalten werden. Aus der Mutterlauge können nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc 2:1) 332 mg (1.32 mmol, 27%) Produkt gewonnen werden. Das Azlacton wird in 10 mL *i*PrOH suspendiert, 162 μ L NEt₃ (1.16 mmol, 0.50 Äq.) zugegeben und bei 80 °C 19 h gerührt. Beim Abkühlen auf erst RT und dann 4 °C kristallisiert nicht umgesetztes Azlacton aus, welches abfiltriert wird. Aus dem Filtrat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand zusammen mit dem oben erhaltenen Produkt auf wenig Toluol umkristallisiert. Es werden 561 mg (2.27 mmol, 62%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 2:1): 0.14

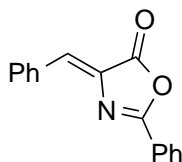
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.46 (app-d, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-*H* oder C=CH), 7.42 – 7.29 (m, 4H, Ar-*H* oder C=CH), 7.08 (br s, 1H, NH), 5.15 (app-p, J = 6.3 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.13 (s, 3H, COCH₃), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.68, 164.95, 134.10, 131.33, 129.66, 129.40, 128.65, 124.75, 69.70, 23.66, 21.98.

HRMS (EI): Berechnet: 247.1203; Gefunden: 247.1204

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[269]

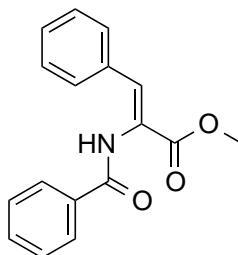
(*Z*)-4-Benzyliden-2-phenyloxazol-5(4*H*)-on (**137**)



Eine Mischung aus 1.79 g Hippursäure (10.0 mmol, 1.00 Äq.), 1.52 mL Benzaldehyd (15.0 mmol, 1.50 Äq.), 615 mg NaOAc (7.50 mmol, 0.75 Äq.) und 2.36 mL Acetanhydrid (25.0 mmol, 2.50 Äq.) wird bei 100 °C erhitzt bis sich eine klare Lösung ergibt (30 min) und anschließend 17 h über Nacht bei 135 °C gerührt. Die nach Abkühlen auf RT vorhandene feste Masse wird mit Eiswasser vermischt, filtriert und mit viel Eiswasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus 8 mL Aceton werden 696 mg eines hellgelben Pulvers (2.81 mmol, 28%) erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.21 (app-td, J = 7.8, 2.0 Hz, 4H), 7.72 – 7.37 (m, 6H), 7.27 (s, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[270]

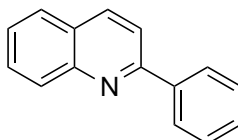
Methyl-(Z)-2-benzamido-3-phenylacrylat (138)

Das Azlacton **137** (696 mg, 2.81 mmol, 1.00 Äq.) wird in 20 mL MeOH suspendiert, 195 μ L NEt₃ (1.41 mmol, 0.50 Äq.) zugegeben und 20 h bei RT gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene, zähe, braun-orange Rückstand wird über Nacht bei 4 °C aus 1.5 mL EtOH kristallisiert, filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Es werden 468 mg (1.66 mmol, 59%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.87 (app-d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.75 (br s, 1H, *NH*), 7.67 – 7.43 (m, 6H, Ar-*H*), 7.35 (app-dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 3H, Ar-*H*), 3.87 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 165.81, 133.91, 133.66, 132.18, 131.67, 129.64, 129.44, 128.77, 128.62, 127.46, 124.23, 52.75.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[271]

2-Phenylchinolin (139)

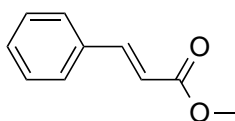
In einem ausgeheizten Schlenk Kolben unter Argon werden 1.17 mL (10.0 mmol, 1.00 Äq.) Chinolin in 10 mL trockenem Et₂O gelöst und bei 0 °C langsam 7.89 mL einer 1.9 M PhLi-Lösung (in Dibutylether, 15.0 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NH₄Cl (aq.) beendet und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird gründlich mit einer Lösung aus 2.53 g Iod (10.0 mmol) und 2.60 g Kaliumiodid (15.0 mmol) in 10 mL H₂O gewaschen, zum Entfernen von restlichem Iod Na₂SO₃ zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und Brine gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird eine erste Fraktion von 659 mg Rohprodukt erhalten. Die wässrigen Phasen werden dreimal

mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die so erhaltenen 1.06 g Rohprodukt werden mit der ersten Fraktion zusammen aus MeOH umkristallisiert und es verbleiben 1.25 g (6.09 mmol, 61%) eines farblosen bis leicht bräunlichen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.23 (app-d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 3H), 7.89 (app-d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.84 (app-dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[272]

Zimtsäuremethylester (140)



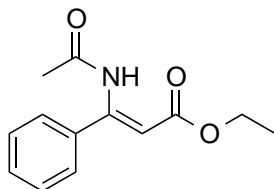
Zu einer Lösung von 2.62 g Zimtsäure (17.7 mmol, 1.00 Äq.) in 25 mL Aceton werden 88.4 g K_2CO_3 (88.4 mmol, 5.00 Äq.) und 1.68 mL Dimethylsulfat (17.7 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und über Nacht bei 55 °C gerührt. Die Reaktion wird mit 15 mL Aceton verdünnt, auf RT abgekühlt und filtriert. Zum Filtrat werden 1N HCl und EtOAc gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser und Brine gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 2.29 g Produkt (14.1 mmol, 80%) als leicht gelbliche, süßlich riechende Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.69 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H $\text{CH}=\text{CH}$), 7.51 (app-ddd, $J = 5.9, 3.0, 2.1$ Hz, 2H, Ar- H), 7.41 – 7.33 (m, 3H, Ar- H), 6.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.80 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 167.34, 144.82, 134.42, 130.25, 128.86, 128.04, 117.84, 51.62.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[273]

Ethyl-(Z)-3-acetamido-3-phenylacrylat (141)



Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[156] Zu einer Lösung von 2.31 g Ethylbenzoylacetat (12.0 mmol, 1.00 Äq.) in 12 mL MeOH werden 1.90 g NH_4OAc (24.0 mmol, 2.00 Äq.) gegeben, die Reaktion mit Argon gespült und unter Argon bei 60 °C über Nacht gerührt. Es werden weitere 0.85 g (12.0 mmol, 1.00 Äq.) Ammoniumacetat zugegeben und noch einmal über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 30 mL EtOAc suspendiert, filtriert und mit 30 mL (2x) EtOAc gewaschen. Das Filtrat wird mit Wasser und Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das so als gelbes Öl erhaltene Ethyl-3-amino-3-phenylacrylat wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

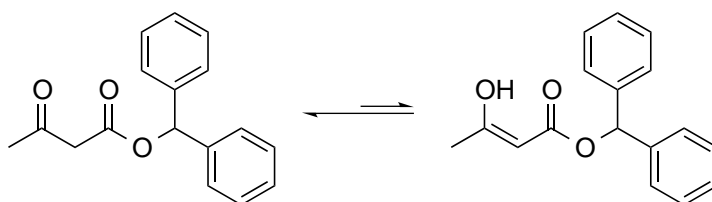
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.68 – 7.50 (m, 2H), 7.42 (app-dd, $J = 9.6$, 6.9 Hz, 3H), 4.97 (s, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Das rohe Ethyl-3-amino-3-phenylacrylat wird vollständig in 5 mL trockenem Toluol gelöst und mit Argon gespült. Zu der Lösung wird 1.80 mL (18.0 mmol, 1.50 Äq.) Acetanhydrid gegeben und die Reaktion unter Argon 24 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden 2 mL H_2O zugegeben, 1 h gerührt, noch Wasser und EtOAc zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 (aq.), und Brine gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 2:1) aufgereinigt und es werden 1.14 g Produkt (4.90 mmol, 41% über zwei Stufen) sowie 210 mg (1.10 mmol, 9%) Ethyl-3-amino-3-phenylacrylat und 250 mg (1.30 mmol, 11%) Ethylbenzoylacetat erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.64 (s, 1H, *NH*), 7.53 – 7.27 (m, 5H, *Ar-H*), 5.28 (s, 1H, *C=CH*), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, *CH₂CH₃*), 2.16 (s, 3H, *COCH₃*), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, *CH₂CH₃*).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[274,275]

Benzhydryl-3-oxobutanoat (142)



Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[176] Benzhydrol (5.43 g, 29.4 mmol, 1.00 Äq.) wird mit Acetessigsäureethylester (5.65 mL, 44.7 mmol, 1.52 Äq.) und DMAP (80.0 mg, 0.66 mmol, 0.02 Äq.) 1 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird, um restliches Benzhydrol als Acetat abtrennen zu können, mit 5 mL DCM verdünnt und 2 mL Acetanhydrid sowie weitere 40.0 mg DMAP (0.33 mmol, 0.01 Äq.) zugegeben.

Nach Rühren für 1 h bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt dabei auf Kieselgeld adsorbiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/EtOAc 20:1 bis zur 1. Fraktion, dann Hexan/EtOAc 10:1) werden 4.78 g (17.8 mmol, 61%) Produkt als gelbliche Flüssigkeit sowie 1.43 g (6.31 mmol, 21%) Essigsäurebenzhydrylester als Nebenprodukt erhalten.

Benzhydryl-3-oxobutanoat

R_f (Hexan/EtOAc 4:1): 0.38

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.51 – 7.23 (m, 10H, Ar-*H*)

Enolform: 11.94 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{COH}$), 5.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{COH}$), 1.96 (s, 3H, CH_3).

Ketonform: 6.93 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 3.54 (s, 2H, CH_2), 2.22 (s, 3H, CH_3),

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[276]

Essigsäurebenzhydrylester

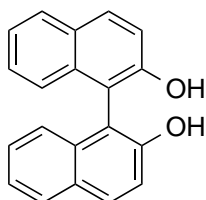
R_f (Hexan/EtOAc 4:1): 0.62

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.48 – 7.20 (m, 10H, Ar-*H*), 6.88 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 2.16 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 169.95 (*CO*), 140.21 (Ar-*C*), 130.03 (Ar-*C*), 128.47 (Ar-*C*), 128.24 (Ar-*C*), 127.87 (Ar-*C*), 127.08 (Ar-*C*), 76.84 ($\text{CH}(\text{Ph})_2$), 21.25 (CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[277]

[1,1'-Binaphthyl]-2,2'-diol (*rac*-BINOL 143)



Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[278] In einem 500 mL Rundkolben werden 14.4 g 2-Naphthol (100 mmol, 1.00 Äq.) und 54.1 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (200 mmol, 2.00 Äq.) in 200 mL Wasser suspendiert und 3 h bei 50 °C gerührt. Die Mischung wird filtriert, mit 200 mL Wasser gewaschen und über Nacht im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Da auch nach Umkristallisieren aus Toluol noch 2-Naphthol enthalten ist, wird das Rohprodukt sowie der nach Einengen der Mutterlauge erhaltene Rückstand nochmal in 200 mL Wasser suspendiert und mit 27.0 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (100 mmol, 1.00 Äq.) bei 50

°C weitere 2 h bis zum vollständigen Umsatz laut DC erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird erneut filtriert, mit 200 mL Wasser gewaschen und der Feststoff aus 140 mL Toluol umkristallisiert. Es werden 9.32 g *rac*-BINOL (32.5 mmol, 65%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H, OH).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.75, 133.40, 131.43, 129.48, 128.40, 127.48, 124.19, 124.03, 117.74, 110.82.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[278]

Racematspaltung von *rac*-BINOL mit Cyclohexandiamin

Verseifung von Cyclohexandiamintartrat

(*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan-(*L*)-(*R,R*)-(+)-tartrat (15.0 g, 56.8 mmol, 1.00 Äq.) wird in einer Mischung aus 5.45 g NaOH (136 mmol, 2.40 Äq.), 40 mL H₂O und 40 mL Brine gelöst. Zu der Lösung werden 150 mL DCM gegeben, 30 min gut gerührt, die Phasen getrennt und dreimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und es werden 6.16 g (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan (53.9 mmol, 95%) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.45 – 2.16 (m, 2H), 1.84 (app-dt, J = 13.0, 2.8 Hz, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 2H), 1.40 (d, J = 2.6 Hz, 4H, NH₂), 1.27 (app-ddd, J = 12.2, 9.2, 2.7 Hz, 2H), 1.24 – 1.00 (m, 2H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 57.74, 35.56, 25.46.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[279]

Abtrennen von (*R*)-BINOL

Eine Mischung von 9.32 g *rac*-BINOL (32.5 mmol, 1.00 Äq.) und 4.08 g (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan (35.8 mmol, 1.10 Äq.) in 120 mL Toluol wird 30 min bei RT und 10 min bei 110 °C gerührt. Der beim Abkühlen auf RT ausgefallene Feststoff (**R**) wird abfiltriert und das Filtrat (**S**) beiseite gestellt. Der Feststoff wird aus 70 mL Toluol umkristallisiert. Die so erhaltenen 7.40 g (*R*)-BINOL-Diaminocyclohexan-Addukt werden in 12 mL Wasser und 116 mL MeOH gelöst, 3.05 g (*R*)-(*L*)-(+)-Weinsäure (20.4 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben, zum Rückfluss erhitzt und wieder auf RT abgekühlt. Der weiße Niederschlag von Diaminocyclohexantartrat wird abfiltriert und viermal mit je 15 mL MeOH gewaschen. Zum Filtrat werden 60 mL Wasser gegeben, Methanol am Rotationsverdampfer entfernt und das ausgefallene BINOL abfiltriert. Dieses wird in 65 mL ges. Na₂CO₃ (aq.) und 130 mL DCM gelöst, die Phasen getrennt und das Lösungsmittel

aus der organischen Phase entfernt. Es werden 4.06 g (14.2 mmol, 87%) (*R*)-BINOL als farbloser Feststoff erhalten.

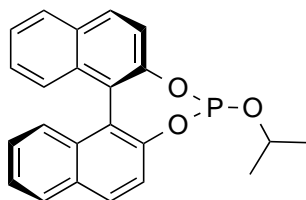
HPLC (OJ, Hexan/*i*-PrOH 80:20, 0.9 mL/min, 20 °C): 1 Peak ($t_R = 15.7$ min), >99.9% *ee*

Abtrennen von (*S*)-BINOL

Aus dem **S**-Filtrat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der schwarzbraune Rückstand in 40 mL MeOH und 5 mL H₂O gelöst. Zu der Lösung werden 3.40 g (22.0 mmol) (*R*)-(*L*)-(+)-Weinsäure gegeben, zum Rückfluss erhitzt und wieder auf RT abgekühlt. Das ausgefallene Diaminocyclohexantartrat wird abfiltriert und mit 2x 10 mL MeOH gewaschen. Zum Filtrat werden 15 mL H₂O gegeben, MeOH am Rotationsverdampfer entfernt und das ausgefallene BINOL abfiltriert und viermal mit je 15 mL H₂O gewaschen. Der Feststoff wird mit 25 mL DCM und 10 mL ges. Na₂CO₃ versetzt, soviel DCM und H₂O zugegeben, dass sich zwei klare Phasen bilden und die Phasen getrennt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels aus der organischen Phase erhaltene braune-weiße Feststoff (3.5-3.6 g, >99.5% *ee*) wird aus 50 mL Toluol umkristallisiert und es werden 2.81 g (9.83 mmol, 60%) (*S*)-BINOL erhalten.

HPLC (OJ, Hexan/*i*-PrOH 80:20, 0.9 mL/min, 20 °C): 1 Peak ($t_R = 23.3$ min), >99.9% *ee*

(*aR*)-4-Isopropoxydinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphopin (*R*)-79



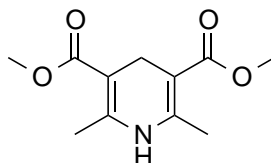
Synthese in Anlehnung an Literaturvorschriften.^[280,281] In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 1.43 g (*R*)-BINOL (5.00 mmol, 1.00 Äq.) in 5.00 mL PCl₃ (57.2 mmol, 11.4 Äq.) gelöst und für 20 h über Nacht zum Rückfluss erhitzt. PCl₃ wird am Vakuum abgezogen, der Rückstand in 5 mL trockenem Toluol aufgenommen und dieses erneut am Vakuum zur azeotropen Destillation entfernt. Die so erhaltenen 2.08 g farbloser Schaum werden in 20 mL trockenem Toluol suspendiert, langsam 1.28 mL trockenes NEt₃ (9.20 mmol, 1.84 Äq.) sowie 0.42 mL *i*PrOH (5.50 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Suspension wird filtiert, mit 10 mL trockenem Toluol gewaschen und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) gereinigt. Es werden 852 mg (2.27 mmol, 46%) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.06 – 7.81 (m, 4H, Ar-*H*), 7.51 (app-d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar-*H*), 7.47 – 7.32 (m, 5H, Ar-*H*), 7.32 – 7.20 (m, 3H, Ar-*H*), 4.52 (dsep, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (dd, J = 10.8, 6.2 Hz, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{31}\text{P-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 145.96.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[282]

Dimethyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (144)

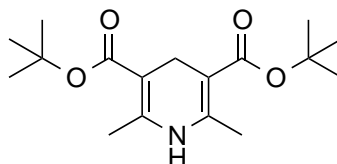


Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[283] Eine Mischung von 300 mg Paraformaldehyd (10.0 mmol, 1.00 Äq.), 3.22 mL Methylacetoacetat (30.0 mmol, 3.00 Äq.) und 3.08 g Ammoniumacetat (30.0 mmol, 4.00 Äq.) in 40 mL Wasser wird 40 min zum Rückfluss erhitzt. Der nach Abkühlen auf RT ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über Nacht getrocknet. Es werden 1.83 g Produkt als hellgelber Feststoff erhalten (8.12 mmol, 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.70 (s, 6H, COOCH_3), 3.27 (s, 2H, CH_2), 2.20 (s, 6H, CCH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[284]

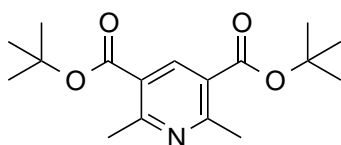
Di-*tert*-Butyl-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (145)



Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[283] Eine Mischung von 90 mg Paraformaldehyd (3.0 mmol, 1.00 Äq.), 1.50 mL *tert*-Butylacetoacetat (9.00 mmol, 3.00 Äq.) und 925 mg Ammoniumacetat (12.0 mmol, 4.00 Äq.) in 12 mL Wasser wird 5 min durch Durchleiten von Argon entgast, mit einem Septum und Argon-Ballon verschlossen und 2.75 h auf 95 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird ein zweiphasiges Gemisch erhalten, wobei die obere Phase beim Umfüllen zu kristallisieren beginnt. Sie wird zweimal mit EtOAc extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Wasser und Brine gewaschen

und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird aus 1 mL MeOH umkristallisiert, am HV getrocknet und es werden 205 mg eines ca. 1:1 Gemisches aus Hantzschester **145** sowie des oxidierten Pyridins erhalten.

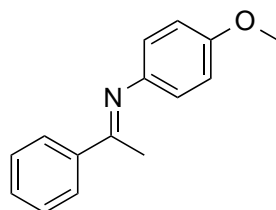
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.94 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.48 (s, 18H).



$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.52 (s, 1H), 2.80 (s, 6H), 1.61 (s, 18H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[285]

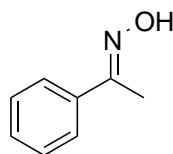
(*E*)-*N*-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylethan-1-imin (**82**)



Eine Lösung von 2.33 mL Acetophenon (20.0 mmol, 1.00 Äq.) und 2.46 g *para*-Anisidin (20.0 mmol, 1.00 Äq.) in 14 mL Et_2O wird mit 8 g Molsieb 3Å 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird filtriert, der im Filter ausgefallene Feststoff in EtOAc gelöst, vom Molsieb abgetrennt und zum Filtrat dazugegeben. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird aus 15 mL Pentan umkristallisiert und es werden 3.97 g (17.6 mmol, 88%) eines gelben Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.97 (app-dd, $J = 6.7, 3.1$ Hz, 2H, Ph-*H*), 7.44 (app-dd, $J = 5.1, 1.9$ Hz, 3H, Ph-*H*), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Anisidin-*H*), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Anisidin-*H*), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.25 (s, 3H, CCH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[286]

(E)-1-Phenylethan-1-onoxim (146)

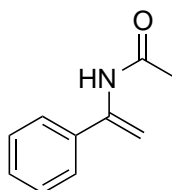
Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[174] Zu einer Suspension von 3.27 g Hydroxylaminhydrochlorid (47.1 mmol, 1.10 Äq.) in 21.4 mL MeOH werden 6.41 g NaOAc · 3 H₂O (47.1 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und 30 min gerührt. Dazu werden langsam 5.00 mL Acetophenon (42.8 mmol, 1.00 Äq.) getropft und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) 3 h gerührt. Zur Reaktion werden 20 mL H₂O gegeben und 1 h gerührt. Beim Versuch die Phasen im Scheidetrichter zu trennen kristallisiert das Produkt aus. Es wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der so erhaltene Feststoff wird zum azeotropen Entfernen von Wasser mit Toluol versetzt und dieses am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen am HV werden 4.41 g große, farblose Kristalle erhalten. Aus der Mutterlauge fällt eine weitere Fraktion von 349 mg aus, insgesamt ergeben sich 4.76 g (35.2 mmol, 82%) Produkt.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.17

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.84 (br s, 1H, NH), 7.63 (app-dd, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 2H, Ar-*H*), 7.51 – 7.33 (m, 3H, Ar-*H*), 2.29 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 156.11 (C=NOH), 136.55 (Ar-*C*), 129.19 (Ar-*C*), 128.46 (Ar-*C*), 126.02 (Ar-*C*), 12.08 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[287]

N-(1-Phenylvinyl)acetamid (147)

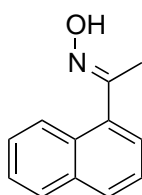
Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[174] Zu einer Lösung von 4.41 g Acetophenonoxim (**146**) (32.6 mmol, 1.00 Äq.) in 95 mL Toluol werden 9.24 mL Acetanhydrid (97.8 mmol, 3.00 Äq.), 5.59 mL Essigsäure (97.8 mmol, 3.00 Äq.) sowie 3.64 g Eisenpulver (65.2 mmol, 2.00 Äq.) gegeben und 5 h bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird filtriert und zweimal mit je 20 mL Toluol gewaschen. Das Filtrat wird mit

80 mL Toluol verdünnt, zweimal mit je 80 mL 2N NaOH gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das braune Öl wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Das schon beim Einengen am Rotationsverdampfer kristallisierende Produkt wird in 10 mL Hexan suspendiert, filtriert und mit Hexan gewaschen. Es werden 2.77 g (17.2 mmol, 53%) eines farblosen, kristallinen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.75 – 7.29 (m, 5H, Ar-H), 6.77 (br s, 1H, NH), 5.89 (s, 1H, C=CH₂), 5.09 (s, 1H, C=CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[288]

(E)-1-(Naphth-1-yl)ethan-1-onoxim(148)

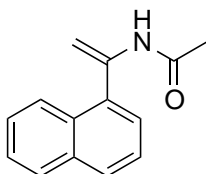


Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[174] Zu einer Suspension von 382 mg Hydroxylaminhydrochlorid (5.50 mmol, 1.10 Äq.) in 2.5 mL MeOH werden 748 mg NaOAc · 3 H₂O (5.50 mmol, 1.10 Äq.) gegeben und 30 min gerührt. Dazu werden langsam 760 μL Acetonaphthon (5.00 mmol, 1.00 Äq.) getropft und die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) 40 min gerührt. Zur Reaktion werden 2.5 mL H₂O gegeben und 1 h gerührt. Die Mischung wird mit Wasser verdünnt, filtiert und mit Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wird aus wenig Toluol umkristallisiert und ergibt 535 mg eines farblosen Feststoffes, der vollständig ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.11 – 7.93 (m, 1H, Ar-H), 7.99 – 7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.58 – 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.49 – 7.42 (m, 2H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[289]

N-(1-(Naphth-1-yl)vinyl)acetamid (149)



Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[174] Die 535 mg dex Oxims **148** werden in 9 mL Toluol suspendiert, 0.82 mL Acetanhydrid (8.67 mmol, 3.00 Äq.), 0.50 mL Essigsäure (8.67 mmol, 3.00 Äq.) sowie 322 mg Eisenpulver (5.78 mmol, 2.00 Äq.) zugegeben und 4.5 h bei 75 °C sowie über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird filtriert, mit Toluol gewaschen und das Filtrat zweimal mit 2N NaOH gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus wenig Toluol umkristallisiert und per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1 → 2:1 → 1:1) aufgereinigt. Es werden 358 mg (1.70 mmol, 59%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.19 – 8.04 (m, 1H, Ar-H), 8.00 – 7.83 (m, 2H, Ar-H), 7.70 – 7.40 (m, 4H, Ar-H), 6.71 (br s, 1H, NH), 6.31 (s, 1H, C=CH₂), 4.94 (s, 1H, C=CH₂), 2.07 (s, 3H, CH₃).

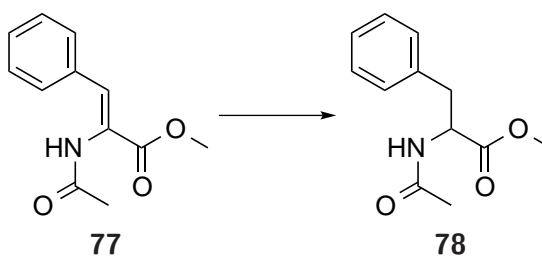
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.64, 139.34, 133.67, 130.89, 129.12, 128.47, 126.84, 126.77, 126.24, 125.38, 125.08, 103.51, 24.79.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[290]

Ameisensäure/Triethylaminazeotrop (HCOOH/NEt₃ 5:2)

In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 34.7 mL Ameisensäure (0.90 mol, 2.5 Äq.) vorgelegt, die Apparatur dreimal mit Argon gespült und unter Argon bei 0-4 °C über 30 min 50 mL NEt₃ (0.36 mol) zugetropft. Das Azeotrop wird unter Argon bei 0.6 mbar und 74-77 °C Siedetemperatur abdestilliert und unter Argon über Molsieb 4Å aufbewahrt.

4.2. Pd/C-katalysierte Reaktionen



Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 6)

Acetamidozimtsäuremethylester und der jeweilige H-Donor werden in einem Mikrowellengefäß in das jeweilige Lösungsmittel gegeben, Pd/C (5 Gew.-% Pd) zugegeben und die Reaktion für die angegebene Zeit im Mikrowellenreaktor erhitzt.

Reaktionen in Propylenglykol werden zur Aufarbeitung über Celite filtriert und mit Et₂O

gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit Wasser und einmal mit Brine gewaschen und das Lösungsmittel entfernt.

Reaktionen in MeOH werden über Celite filtriert, mit MeOH gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand jeweils wird in CDCl_3 gelöst und per $q\text{NMR}$ mit 0.50 Äq. 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard und/oder GC/MS analysiert.

Durchgeführte Versuche

Nach AAV 6 werden die in Tabelle 45 aufgeführten Versuche durchgeführt.

Tabelle 45. – Experimente zur Pd/C-katalysierten Transferhydrierungen von Acetamidozimtsäuremethylester

| Nr. | Edukt (77) | H-Donor | Pd/C | T [°C] | t [min] | Lsm. | Analyse |
|-----|------------------------|--|--------|-----------|------------|----------------------------|--|
| 1 | 329 mg (1.50 mmol) | Hantzschester 76 380 mg (1.50 mmol) | 160 mg | 100 | 15 | 3 mL Propylen- glykol | Vollst. Umsatz |
| 2 | 219 mg (1.00 mmol) | Tetralin 136 μ L (1.00 mmol) | 100 mg | 100 | 15 | 3 mL Propylen- glykol | Keine Reaktion |
| 3 | 110 mg (0.50 mmol) | Tetralin 68 μ L (0.50 mmol) | 50 mg | 120 | 15 | 1.5 mL Propy- lenglykol | 2-3% Produkt 78 |
| 4 | 110 mg (0.50 mmol) | Tetralin 68 μ L (0.50 mmol) | 50 mg | 140 | 15 | 1.5 mL Propy- lenglykol | - ^a |
| 5 | 110 mg (0.50 mmol) | Tetralin 68 μ L (0.50 mmol) | 50 mg | 160 | 15 | 1.5 mL Propy- lenglykol | 15% Produkt 78 |
| 6 | 110 mg (0.50 mmol) | Tetralin 68 μ L (0.50 mmol) | 50 mg | 170 | 15 | 1.5 mL Propy- lenglykol | 20% Produkt 78 |
| 7 | 100 mg (0.46 mmol) | Tetralin 62 μ L (0.46 mmol) | 10 mg | 140 | 15 | 1 mL MeOH | 13% Produkt 78 66% Edukt 77 |
| 8 | 100 mg (0.46 mmol) | Tetralin 62 μ L (0.46 mmol) | 10 mg | 140 | 60 | 1 mL MeOH | 27% Produkt 78 68% Edukt 77 |
| 9 | 100 mg (0.46 mmol) | Tetralin 62 μ L (0.46 mmol) | 10 mg | 180 | 15 | 1 mL MeOH | 78% Produkt 78 Vollst. Umsatz |
| 10 | 100 mg (0.46 mmol) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol) | 10 mg | 100 | 15 | 1 mL MeOH | 9% Produkt 78 85% Edukt 77 |
| 11 | 100 mg (0.46 mmol) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol) | 10 mg | 180 | 15 | 1 mL MeOH | 85% Produkt 78 Vollst. Umsatz |
| 12 | 100 mg (0.46 mmol) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol) | 10 mg | 165 | 15 | 1 mL MeOH | 88% Produkt 78 Vollst. Umsatz |
| 13 | 100 mg (0.46 mmol) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol) | 10 mg | 150 | 15 | 1 mL MeOH | 94% Produkt 78 Vollst. Umsatz |
| 14 | 100 mg (0.46 mmol) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol) | 10 mg | 140 | 15 | 1 mL MeOH | Vollst. Umsatz |
| 15 | 100 mg (0.46 mmol) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol) | 10 mg | 130 | 15 | 1 mL MeOH | Vollst. Umsatz |
| 16 | 100 mg (0.46 mmol) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol) | 10 mg | 120 | 15 | 1 mL MeOH | Kein vollst. Umsatz 78:77 ca. 2:1 |
| 17 | 100 mg (0.46 mmol) | α -Phellandren 89 μ L (0.55 mmol) | 10 mg | 180 | 15 | 1 mL MeOH | 40% Produkt 78 36% Edukt 77 |

^aProdukt lt. GC gebildet, NMR aufgrund breiter Linien n. auswertbar

4.3. Screening der Katalysatorvorläufer

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 7)

In einem Mikrowellengefäß werden 100 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.46 mmol, 1.00 Äq.) sowie 140 mg Hantzschester **76** (0.55 mmol, 1.20 Äq.) in 1 mL MeOH gegeben, der jeweilige Metallvorläufer und Ligand zugegeben und das Gemisch für 15 min auf die jeweilige Temperatur im Mikrowellenreaktor erhitzt. Die Reaktion wird über Celite filtriert, mit MeOH gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in CDCl₃ gelöst, 0.50 Äq 1,1,2,2-Tetrachlorethan (24 µL, 0.23 mmol) als interner Standard zugegeben und per *qNMR* und/oder GC/MS analysiert.

Durchgeführte Versuche

Nach AAV 7 werden die in Tabelle 46, Tabelle 47 und Tabelle 48 aufgeführten Versuche durchgeführt.

Tabelle 46. – Screening der Katalysator-Vorläufer für die katalytische Transferhydrierung von Acetamidozimtsäuremethylester

| Nr. | Metallvorläufer | Ligand | T [°C] | Analyse |
|------------------|--|--|--------|---|
| 1 | Rh(PPh ₃) ₃ Cl 21.3 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | - | 130 | 22% Produkt 78 42% Edukt 77 |
| 2 | [Ir(cod)Cl] ₂ 7.72 mg (12 μmol, 0.025 Äq.) | PPh ₃ 18 mg (69 μmol 0.15 Äq.) | 130 | Kein Umsatz |
| 3 | Rh(PPh ₃) ₃ Cl 21.3 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | - | 180 | 5% Produkt 78 17% Edukt 77 |
| 4 ^a | [Ir(cod)Cl] ₂ 7.72 mg (12 μmol, 0.025 Äq.) | PPh ₃ 18 mg (69 μmol 0.15 Äq.) | 130 | 12% Produkt 78 55% Edukt 77 |
| 5 ^a | [Ir(cod)Cl] ₂ 7.72 mg (12 μmol, 0.025 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 130 | 21% Produkt 78 47% Edukt 77 |
| 6 ^a | [Rh(cod)Cl] ₂ 5.67 mg (12 μmol, 0.025 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 130 | Kein Umsatz |
| 7 | - | - | 130 | Kein Umsatz |
| 8 ^b | - | - | 180 | Kein Umsatz |
| 9 | Rh(cod) ₂ BF ₄ 9.35 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | - | 130 | 18% Produkt 78 |
| 10 | Rh(cod) ₂ BF ₄ 9.35 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 130 | Kein Umsatz |
| 11 | Ru(PPh ₃)Cl ₂ 22.1 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | - | 180 | 75% Produkt 78 Vollständiger Umsatz |
| 12 | RuH ₂ (CO)(PPh ₃) ₃ 21.2 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | - | 180 | Etwas Umsatz NMR n. auswertbar |
| 13 | Ru(cod)Cl ₂ 6.44 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 180 | 51% Produkt 78 |
| 14 ^c | Rh(cod) ₂ BF ₄ 9.35 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 130 | 6% Produkt 78 94% Edukt 77 |
| 15 ^c | Rh(cod) ₂ BF ₄ 9.35 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 155 | 6% Produkt 78 80% Edukt 77 |
| 16 ^c | Rh(cod) ₂ BF ₄ 9.35 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 180 | 10% Produkt 78 |
| 17 ^{cd} | Rh(cod) ₂ BF ₄ 9.35 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 100 | 3% Produkt 78 |
| 18 ^e | Ru(cod)Cl ₂ 6.44 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 165 | 63% Produkt 78 |
| 19 ^e | Ru(cod)Cl ₂ 6.44 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 150 | 44% Produkt 78 37% Edukt 77 |
| 20 ^e | Ru(cod)Cl ₂ 6.44 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) | (<i>R</i>)-BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 165 | 77% Gemisch aus Pro- dukt/Edukt (1:1) iso- liert ^f |

^aMetallvorläufer und Ligand 30 min bei RT gerührt, dann Edukt und Hantzschester zugegeben^bTetralin (62 μL, 0.46 mmol, 1.00 Äq.) anstelle Hantzschester^cMetallvorläufer und Ligand 30 min bei 55 °C gerührt, dann Edukt und Hantzschester zugegeben^dAmeisensäure (20.8 μL, 23 μmol, 0.05 Äq.) anstelle Hantzschester^eMetallvorläufer und Ligand 10 min bei RT gerührt, dann Edukt und Hantzschester zugegeben^fSäulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1 → 2:1)

Tabelle 47. – Weiteres Screening der Metallvorläufer für die katalytische Transferhydrierung von Acetamidozimtsäuremethylester

| Nr. | Metallvorläufer | Ligand | T [°C] | Analyse |
|------------------|---|--|-----------|---|
| 1 ^a | [Ir(cod)Cl] ₂ 7.72 mg (11.5 μmol, 0.025 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 180 | 47% Produkt 78 Vollst. Umsatz |
| 2 ^a | [Ir(cod)Cl] ₂ 7.72 mg (11.5 μmol, 0.025 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 170 | 33% Produkt 78 42% Edukt 77 |
| 3 ^a | [Ir(cod)Cl] ₂ 7.72 mg (11.5 μmol, 0.025 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 160 | 33% Produkt 78 62% Edukt 77 |
| 4 ^a | [Ir(cod)Cl] ₂ 7.72 mg (11.5 μmol, 0.025 Äq.) | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | 150 | 18% Produkt 78 67% Edukt 77 |
| 5 ^b | RuCl(<i>p</i> -Cymol)[(<i>R,R</i>)-Ts-DPEN] 7.3 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | - | 160 | 20% Produkt 78 |
| 6 ^b | RuCl ₂ [(<i>R</i>)-BINAP][(<i>R,R</i>)-DPEN] 11.6 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | - | 160 | 53% Produkt 78 40% <i>ee</i> ^c |
| 7 ^{bd} | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ 3.3 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | (<i>R</i>)-BINAP 7.2 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 180 | Kein Umsatz |
| 8 ^{bd} | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ 3.3 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS 6.8 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 180 | 35% Produkt 78 5-10% <i>ee</i> 57% Edukt 77 |
| 9 ^{bd} | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ 3.3 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | (<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-DUPHOS 4.8 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 180 | 59% Produkt 78 -8% <i>ee</i> 37% Edukt 77 |
| 10 ^{bd} | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ 3.3 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 4.3 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 180 | 21% Produkt 78 6% <i>ee</i> 58% Edukt 77 |
| 11 ^e | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ 3.3 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | (<i>R</i>)-BINAP 7.2 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 180 | 10% Produkt 78 67% Edukt 77 |
| 12 ^e | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ 3.3 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS 6.8 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 180 | 11% Produkt 78 78% Edukt 77 |
| 13 ^e | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ 3.3 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | (<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-DUPHOS 4.8 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 180 | 6% Produkt 78 80% Edukt 77 |
| 14 ^e | [Rh(coe) ₂ Cl] ₂ 3.3 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 4.3 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 180 | 4% Produkt 78 84% Edukt 77 |

^aMetallvorläufer und Ligand in MeOH gegeben, 30 min bei 55 °C gerührt, Chlorid durch Zugabe von 5.91 mg AgOTf (23 μmol, 0.05 Äq.) gefällt und durch eine Pasteurpipette mit Watte in ein Mikrowellengefäß filtriert.

^b50 mg Edukt **77** (0.23 mmol, 1.00 Äq.), 175 mg Hantzschester **76** (0.69 mmol, 3.00 Äq.), 2 mL MeOH

^c^qNMR in DMSO-*d*₆ mit 19.7 mg Fumarsäure als int. Std.; HPLC OJ Hexan/^{*i*}PrOH 75:25 0.4 mL/min 20 °C

^dHPLC: OD Hexan/^{*i*}PrOH 90:10 1.0 mL/min 20 °C

^e50 mg Edukt **77** (0.23 mmol, 1.00 Äq.), 26 μL Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.), 2 mL MeOH

Tabelle 48. – Screening mit Rhodium und BINOL-Ester (*R*)-**79**

| Nr. | Metallvorläufer | Ligand | T [°C] | Analyse |
|------------------|---|---|-----------|--|
| 1 ^{ab} | [Rh(cod)Cl] ₂ 4.4 mg (9 μmol, 0.08 Äq.) | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 8.6 mg (23 μmol, 0.10 Äq.) | 160 | Kein Umsatz |
| 2 ^{ac} | [Rh(cod)Cl] ₂ 4.4 mg (9 μmol, 0.08 Äq.) | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 8.6 mg (23 μmol, 0.10 Äq.) | 160 | 27% Produkt 78 55% Edukt 77 |
| 3 ^{ade} | [Rh(cod)Cl] ₂ 2.3 mg (5 μmol, 0.04 Äq.) | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 8.6 mg (23 μmol, 0.10 Äq.) | 160 | 7% Produkt 78 16% <i>ee</i> 30% Edukt 77 |
| 4 ^{ae} | Rh(cod) ₂ BF ₄ 3.7 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 8.6 mg (23 μmol, 0.10 Äq.) | 160 | 76% Produkt 78 Racemisch |
| 5 ^{fe} | Rh(cod) ₂ BF ₄ 3.7 mg (9 μmol, 0.04 Äq.) | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 8.6 mg (23 μmol, 0.10 Äq.) | 160 | Kein Umsatz |
| 6 ^{fd} | [Rh(cod)Cl] ₂ 2.3 mg (5 μmol, 0.04 Äq.) | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 8.6 mg (23 μmol, 0.10 Äq.) | 160 | <2% Produkt 78 >80% Edukt 77 |

^a50 mg Edukt **77** (0.23 mmol, 1.00 Äq.), 175 mg Hantzschester **76** (0.69 mmol, 3.00 Äq.), 2 mL MeOH

^bMetallvorläufer und Ligand in MeOH gegeben, 10 min bei RT gerührt

^cMetallvorläufer und Ligand in MeOH gegeben, 10 min bei RT gerührt, Chlorid durch Zugabe von 5.9 mg AgOTf (23 μmol, 0.10 Äq.) gefällt und durch eine Pasteurpipette mit Watte in ein Mikrowellengefäß filtriert.

^dMetallvorläufer und Ligand in Lsm. gegeben, 10 min bei RT gerührt, Chlorid durch Zugabe von 3.1 mg AgOTf (12 μmol, 0.05 Äq.) gefällt und durch eine Pasteurpipette mit Watte in ein Mikrowellengefäß filtriert.

^eHPLC: OD Hexan/ⁱPrOH 75:25 0.4 mL/min 20 °C

^f50 mg Edukt **77** (0.23 mmol, 1.00 Äq.), 175 mg Hantzschester **76** (0.69 mmol, 3.00 Äq.), 2 mL DCM

4.4. Screening mit [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ als Metallvorläufer

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 8)

Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (7.04 mg, 11.5 μmol, 0.025 Äq) und der jeweilige Ligand werden in 1 mL MeOH gegeben, 30 min bei 40 °C gerührt und Chlorid durch Zugabe von 11.8 mg AgOTf (46 μmol, 0.10 Äq.) gefällt. Die Suspension wird durch eine Pasteurpipette mit Watte in ein Mikrowellengefäß filtriert, 100 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.46 mmol, 1.00 Äq.) sowie 140 mg Hantzschester **76** (0.55 mmol, 1.20 Äq.) zugegeben und das Gemisch für die jeweilige Zeit auf die jeweilige Temperatur im Mikrowellenreaktor erhitzt. Die Reaktion wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in CDCl₃ gelöst, 0.50 Äq 1,1,2,2-Tetrachlorethan (24 μL, 0.23 mmol) als interner Standard zugegeben und per *q*NMR und/oder GC/MS analysiert. Enantiomerenüberschüsse werden per chiraler HPLC (OJ, Hexan/ⁱPrOH 72:25, 0.4 mL/min, 20 °C) direkt aus der Reaktionsmischung bestimmt.

Durchgeführte Versuche

Nach AAV 8 werden die in Tabelle 49 aufgeführten Versuche durchgeführt.

Tabelle 49. – Screening mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ als Metallvorläufer

| Nr. | Ligand | H-Donor | T [°C] | t [min] | Analyse |
|-----------------|---|---|-----------|------------|---|
| 1 ^a | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol, 1.20 Äq.) | 180 | 15 | 55% Produkt 78 49% Edukt 77 |
| 2 | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 140 mg (0.55 mmol, 1.20 Äq.) | 180 | 30 | 43% Produkt 78 27% Edukt 77 |
| 3 | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 233 mg (0.92 mmol, 2.00 Äq.) | 180 | 15 | 68% Produkt 78 17% Edukt 77 |
| 4 ^b | (<i>R</i>)-BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 30 | 91% Produkt 78 Vollst. Umsatz Isoliert: 70% (57% <i>ee</i>) |
| 5 | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 233 mg (0.92 mmol, 2.00 Äq.) | 180 | 15 | 87% Produkt 78 Vollst. Umsatz |
| 6 | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 91% Produkt 78 Vollst. Umsatz |
| 7 ^c | <i>rac</i> -BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 41% Produkt 78 |
| 8 | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS 14.7 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 80% Produkt 78 10% <i>ee</i> Vollst. Umsatz |
| 9 ^d | (<i>R</i>)-BINAP 7.1 mg (12 μmol 0.025 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 75% Produkt 78 37% <i>ee</i> |
| 10 ^e | (<i>R</i>)-BINAP 2.86 mg (4.6 μmol 0.01 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 50% Produkt 78 26% <i>ee</i> |
| 11 | (<i>R</i>)-BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Limonen 227 μL (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 66% Produkt 78 29% <i>ee</i> 15% Edukt 77 |
| 12 | (<i>R</i>)-BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Tetralin 188 μL (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 36% Produkt 78 15% <i>ee</i> 41% Edukt 77 |
| 13 | (<i>R</i>)-BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | α-Phellandren 227 μL (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 9% Produkt 78 53% Edukt 77 |
| 14 | (<i>R</i>)-BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Limonen 227 μL (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 30 | 50% Produkt 78 19% <i>ee</i> 29% Edukt 77 |
| 15 | (<i>R</i>)-BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Limonen 227 μL (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 60 | 50% Produkt 78 22% <i>ee</i> 38% Edukt 77 |
| 16 | (<i>R</i>)-BINAP 14.3 mg (23 μmol 0.05 Äq.) NEt ₃ 32 μL (0.23 mmol, 0.50 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 60% Produkt 78 Racemisch 19% Edukt 77 |
| 17 | (<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-DUPHOS 9.63 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 70% Produkt 78 25% <i>ee</i> Vollst. Umsatz |
| 18 | <i>R</i> -Tol-BINAP 15.6 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 65% Produkt 78 45% <i>ee</i> Vollst. Umsatz |
| 18 | <i>S</i> -4- ^{<i>t</i>} Butyl-2-[(<i>S_p</i>)-2-(<i>diphenylphosphino</i>)-ferrocenyl]-2-oxazolin 11.4 mg (23 μmol 0.05 Äq.) | Hantzschester 76 350 mg (1.38 mmol, 3.00 Äq.) | 180 | 15 | 25% Produkt 78 Racemisch 40% Edukt 77 |

^a5.91 mg AgOTf (23 μmol, 0.05 Äq.)^bAufgereinigt per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1): 70 mg (0.32 mmol) **78**^cAgOBz (10.5 mg, 46 μmol, 0.10 Äq.) anstelle AgOTf^d3.24 mg Ru(*p*-Cymol)Cl₂ (5.3 μmol, 0.012 Äq) und 5.91 mg AgOTf (23 μmol, 0.05 Äq.)^e1.30 mg Ru(*p*-Cymol)Cl₂ (2.1 μmol, 0.005 Äq) und 2.36 mg AgOTf (9.2 μmol, 0.02 Äq.)

Lösungsmittel-Screening I

[Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (49.3 mg, 81 μmol, 1.00 Äq.) wird zu einer Suspension von 100 mg (*R*)-BINAP (0.16 mmol, 2.00 Äq.) in 7 mL MeOH gegeben und 1 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT werden 82.7 mg AgOTf (0.32 mmol, 4.00 Äq.) zugegeben, 30 min gerührt und über Celite filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 159 mg eines orange-braunen Feststoffes erhalten (0.16 mmol, 97%).

In einem Mikrowellengefäß werden 100 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.46 mmol, 1.00 Äq.) und 350 mg Hantzschester **76** (1.38 mmol, 3.00 Äq.) in 1 mL des jeweiligen Lösungsmittel vorgelegt, 23.5 mg (23 μmol, 0.05 Äq.) des Katalysator-Präkomplexes zugegeben und im Mikrowellenreaktor für 15 min auf 180 °C erhitzt. Die Reaktionen in Propylenglykol und 2-Methoxyethanol werden mit 2N HCl (aq.) versetzt, zweimal mit EtOAc extrahiert und die organischen Phasen mit Wasser und Brine gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird eine HPLC-Probe entnommen (OJ, Hexan/^{*i*}PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C), der Rückstand in CDCl₃ gelöst, 24.3 μL (0.23 mmol, 0.50 Äq.) 1,1,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Tabelle 50. – Lösungsmittel-Screening I

| Nr. | Lösungsmittel | Produkt 78 [%] | Edukt 77 [%] | <i>ee</i> [%] |
|-----|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| 1 | ^{<i>i</i>} PrOH | 70 | 23 | 50 |
| 2 | ^{<i>t</i>} BuOH | 65 | 27 | 47 |
| 3 | Propylenglykol | - ^{<i>a</i>} | - ^{<i>a</i>} | 48 |
| 4 | 2-Methoxyethanol | 85 | 0 | 48 |
| 5 | THF | 50 | - ^{<i>a</i>} | 40 |
| 6 | Diisopropylketon | 50 | 50 | 30-40 |

^{*a*}Konnte nicht aus dem *q*NMR bestimmt werden

Lösungsmittel-Screening II

In einem Headspace-Vial werden 14.3 mg (*R*)-BINAP (23 μmol, 0.05 Äq.) in 1 mL MeOH vorgelegt, [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (7.04 mg, 11.5 μmol, 0.025 Äq.) zugegeben und 45 min bei 50 °C gerührt bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Zu dieser werden 11.8 mg AgOTf (46 μmol, 0.10 Äq.) gegeben, 10 min bei RT gerührt und durch eine Pasteurpipette mit Watte filtriert. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt, der Rückstand in 1 mL Propylenglykol bzw. Ethylenglykol aufgenommen und in ein Mikrowellengefäß überführt. Nach Zugabe von 100 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.46 mmol, 1.00 Äq.) und 350 mg Hantzschester **76** (1.38 mmol, 3.00 Äq.) wird im Mikrowellenreaktor für 15 min auf 180 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt,

mit 2N HCl (aq.) und Wasser gewaschen und die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand per HPLC analysiert (OJ, Hexan/*i*PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C), in CDCl₃ gelöst, 24.3 μL (0.23 mmol, 0.50 Äq.) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Propylenglykol: 73% Produkt **78**, 53% *ee*

Ethylenglykol: 75% Produkt **78**, 53% *ee*

Lösungsmittel-Screening III

In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 2 mL abs. EtOH kurz durch Durchleiten von Argon entgast, 0.5 mL trockenes DCM zugegeben und [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (25.0 mg, 41 μmol, 1.00 Äq.) sowie 55.4 mg (*R*)-Tol-BINAP (82 μmol, 2.00 Äq.) darin suspendiert. Das Gemisch wird 40 min bei RT gerührt bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Chlorid wird durch Zugabe von 42 mg AgOTf (0.16 mmol, 4.00 Äq.) gefällt und die Reaktion durch eine Schlenkfritte filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum und Trocknen am HV über Nacht werden 94 mg (0.078 mmol, 95%) eines orangen Feststoffs erhalten.

In einem Mikrowellengefäß werden 12 mg des Katalysator-Präkomplexes in 2 mL des jeweiligen Lösungsmittels gelöst, 100 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.46 mmol, 1.00 Äq.) und 350 mg Hantzschester **76** (1.38 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und im Mikrowellenreaktor für 15 min auf 160 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt, mit 2N HCl (aq.) und Wasser gewaschen und die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand per HPLC analysiert (OJ, Hexan/*i*PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C), in CDCl₃ gelöst, 24.3 μL (0.23 mmol, 0.50 Äq.) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Tabelle 51. – Lösungsmittel-Screening III

| Nr. | Lösungsmittel | Produkt 78 [%] | Edukt 77 [%] | <i>ee</i> [%] |
|-----|----------------|-----------------------|---------------------|----------------|
| 1 | MeOH | 85 | 10 | 40 |
| 2 | EtOH | 72 | <10 | 40 |
| 3 | Propylenglykol | 77 | - ^a | 50 |
| 4 | Ethylenglykol | 76 | - ^a | 51 |
| 5 | Toluol | 15 | - ^a | - ^a |
| 6 | <i>i</i> PrOH | 65 | - ^a | 30 |

^aKonnte nicht bestimmt werden

Weitere Screening-Experimente mit [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂; Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 9)

Ru(*p*-Cymol)Cl₂ (3.52 mg, 6 μmol, 0.025 Äq) und (*R*)-Tol-BINAP (7.8 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq.) werden in 2 mL MeOH gegeben, 45 min bei 55 °C gerührt bis sich eine klare Lösung gebildet hat und Chlorid durch Zugabe von 5.9 mg AgOTf (23 μmol, 0.10 Äq.) gefällt. Die Suspension wird durch eine Pasteurpipette mit Watte in ein Mikrowellengefäß filtriert, 50 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) sowie 175 mg Hantzschester **76** (0.69 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 15 min auf die jeweilige Temperatur im Mikrowellenreaktor erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt, mit 2N HCl (aq.) und Wasser gewaschen und die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand per HPLC analysiert (OJ, Hexan/^{*i*}PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C), in CDCl₃ gelöst, 24.3 μL (0.23 mmol, 0.50 Äq.) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Durchgeführte Versuche

Nach AAV 9 werden die in Tabelle 52 aufgeführten Versuche durchgeführt.

Tabelle 52. – Weitere Screening-Experimente mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ als Metallvorläufer

| Nr. | T [°C] | Analyse | Anmerkungen |
|-----|--------|---|---|
| 1 | 180 | 71% Produkt 78 50% <i>ee</i> 8% Edukt 77 | Doppelte Ansatzgröße (0.46 mmol) in 2 mL MeOH |
| 2 | 180 | 72% Produkt 78 48% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | Doppelte Ansatzgröße (0.46 mmol) in 5 mL MeOH |
| 3 | 180 | 82% Produkt 78 47% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | - |
| 4 | 170 | 79% Produkt 78 51% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | - |
| 5 | 160 | 80% Produkt 78 53% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | - |
| 6 | 180 | 61% Produkt 78 16% Edukt 77 | Ohne Hantzschester; <i>rac</i> -BINAP verwendet |
| 7 | 180 | 53% Produkt 78 42% <i>ee</i> 31% Edukt 77 | Ru(cod)Cl ₂ (3.22 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq.) anstelle [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ |
| 8 | 150 | 70% Produkt 78 49% <i>ee</i> 16% Edukt 77 | Ru(cod)Cl ₂ (3.22 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq.) anstelle [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ |
| 9 | 140 | 75% Produkt 78 46% <i>ee</i> 25% Edukt 77 | Ru(cod)Cl ₂ (3.22 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq.) anstelle [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ |
| 10 | 180 | 30% Produkt 78 Racemisch 50% Edukt 77 | Ohne Hantzschester |
| 11 | 180 | 48% Produkt 78 Racemisch 28% Edukt 77 | Ohne Hantzschester; 30 min Reaktionszeit |
| 12 | 180 | 55% Produkt 78 40% <i>ee</i> 45% Edukt 77 | DME als Lösungsmittel |
| 13 | 160 | 76% Produkt 78 44% <i>ee</i> Edukt n. bestimmt | Keine Präkomplexierung |
| 14 | 180 | 83% Produkt 78 48% <i>ee</i> 7% Edukt 77 | Keine Präkomplexierung, DME als Lösungsmittel |
| 15 | 160 | 65% Produkt 78 43% <i>ee</i> 12% Edukt 77 | - |
| 16 | 160 | 58% Produkt 78 40% <i>ee</i> 15% Edukt 77 | (<i>R</i>)-BINAP (7.16 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq. als Ligand) |
| 17 | 160 | 55% Produkt 78 45% <i>ee</i> 27% Edukt 77 | - |
| 18 | 160 | 74% Produkt 78 60% <i>ee</i> Edukt n. bestimmt | Keine Präkomplexierung, Propylenglykol als Lösungsmittel |
| 19 | 160 | Nicht auswertbar | Keine Präkomplexierung, Propylenglykol als Lösungsmittel, NaB(Ph) ₄ (7.9 mg, 23 μmol, 0.10 Äq.) anstelle AgOTf verwendet |
| 20 | 160 | Nicht auswertbar | Keine Präkomplexierung, Propylenglykol als Lösungsmittel, Natriumbenzoat (3.3 mg, 23 μmol, 0.10 Äq.) anstelle AgOTf verwendet |

Tabelle 52. – Weitere Screening-Experimente mit $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ als Metallvorläufer (fortg.)

| Nr. | T [°C] | Analyse | Anmerkungen |
|-----|--------|--|--|
| 21 | 160 | 80% Produkt 78 40% <i>ee</i> Edukt n. bestimmbar | Keine Präkomplexierung |
| 22 | 160 | 71% Produkt 78 60% <i>ee</i> 6% Edukt 77 | Keine Präkomplexierung, Propylenglykol als Lösungsmittel |
| 23 | 160 | 59% Produkt 78 48% <i>ee</i> Edukt n. bestimmbar | Keine Präkomplexierung, kein AgOTf |
| 24 | 160 | 56% Produkt 78 <i>ee</i> n.d. Edukt n. bestimmbar | Keine Präkomplexierung, kein AgOTf, Propylenglykol als Lösungsmittel |
| 25 | 160 | 57% Produkt 78 <i>ee</i> n.d. Edukt n. bestimmbar | Keine Präkomplexierung, kein AgOTf, Propylenglykol als Lösungsmittel |

4.5. Screening mit $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ als Metallvorläufer

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 10)

In einem Mikrowellengefäß werden 7.2 mg (*R*)-BINAP (11.5 μmol , 0.05 Äq.) in 2 mL MeOH vorgelegt, 2.9 mg $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ (9.2 μmol , 0.04 Äq.), 1.76 μL Trifluoressigsäure (23 μmol , 0.10 Äq.) sowie 50 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) und 175 mg Hantzschester **76** (0.69 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wird für 15 min im Mikrowellenreaktor auf 160 °C erhitzt, in einen Kolben überführt und mit EtOAc nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand per HPLC analysiert (OJ (Nr. 1-33) bzw. OD (Nr. 34-43) Hexan/*i*PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C; OD Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 20 °C)(Nr. 44 ff.), in CDCl_3 gelöst, 24.3 μL (0.23 mmol, 1.00 Äq.) 1,1,2,2-Tetrachlorethan (Nr. 1-18) bzw. 20 μL (0.19 mmol, 0.83 Äq., Nr. 19 ff.) als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen.

Durchgeführte Versuche

Nach AAV 10 werden die in Tabelle 53 aufgeführten Versuche durchgeführt.

Tabelle 53. – Screening mit $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ als Metallvorläufer

| Nr. | Analyse | Anmerkungen |
|-----|-------------|--|
| 1 | Kein Umsatz | Ohne TFA, $[\text{Ru}]/\text{BINAP}$ 1 h bei 40 °C gerührt |

Tabelle 53. – Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer (fortg.)

| Nr. | Analyse | Anmerkungen |
|-----|--|--|
| 2 | 93% Produkt 78 60% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.) |
| 3 | 79% Produkt 78 58% <i>ee</i> | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.), 2.03 μL HOTf (23 μmol, 0.10 Äq.) anstelle TFA |
| 4 | 88% Produkt 78 54% <i>ee</i> | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.), [Ru]/BINAP/TFA 1 h bei 40 °C gerührt |
| 5 | 85% Produkt 78 59% <i>ee</i> | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.) |
| 6 | 87% Produkt 78 60% <i>ee</i> | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.), [Ru]/BINAP 1 h bei 55 °C gerührt, dann TFA zugegeben |
| 7 | 89% Produkt 78 Vollst. Umsatz | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.), <i>rac</i> -BINAP verwendet |
| 8 | 63% Produkt 78 56% <i>ee</i> 29% Edukt 77 | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.), 2.8 mg Benzoesäure (11.5 μmol, 0.10 Äq.) anstelle TFA |
| 9 | 63% Produkt 78 53% <i>ee</i> 28% Edukt 77 | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.), 3.8 mg Tri-chloressigsäure (11.5 μmol, 0.10 Äq.) anstelle TFA |
| 10 | 68% Produkt 78 58% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | - |
| 12 | 80% Produkt 78 50% <i>ee</i> Spuren v. Edukt (HPLC) | 2.2 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (7 μmol, 0.03 Äq.), 4.3 mg (<i>R</i>)-BINAP (7 μmol, 0.03 Äq.), 1.06 μL TFA (14 μmol, 0.06 Äq.) |
| 13 | 80% Produkt 78 Edukt n. bestimmbar | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.), <i>rac</i> -BINAP verwendet, zusätzlich Yb(OTf) ₃ (7.1 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq.) zugegeben |
| 14 | 72% Produkt 78 <i>ee</i> und Edukt n. bestimmbar | 3.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (11.5 μmol, 0.05 Äq.), zusätzlich La(OTf) ₃ (6.7 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq.) zugegeben |
| 15 | 28% Produkt 78 60% Edukt 77 | (<i>R</i>)-Tol-BINAP (7.8 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq.) verwendet, ohne TFA, für <i>q</i> NMR in DMSO- <i>d</i> ₆ gelöst, 12.6 mg Fumarsäure als int. Std. |
| 16 | 84% Produkt 78 59% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | (<i>R</i>)-Tol-BINAP (7.8 mg, 11.5 μmol, 0.05 Äq.) verwendet |
| 17 | 81% Produkt 78 Racemisch | Ohne BINAP/Ligand |
| 18 | 80% Produkt 78 60% <i>ee</i> | [Ru]/BINAP/TFA in 2 mL DCM für 5 min auf 100 °C (MW) erhitzt, dann Lsm. entfernt und in MeOH gelöst |
| 19 | 95% Produkt 78 54% <i>ee</i> Spuren v. Edukt (HPLC) | 1.5 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (4.6 μmol, 0.02 Äq.), 4.3 mg (<i>R</i>)-BINAP (7 μmol, 0.03 Äq.), 1.06 μL TFA (14 μmol, 0.06 Äq.) |
| 20 | 93% Produkt 78 46% <i>ee</i> Spuren v. Edukt (HPLC) | 0.7 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (2.3 μmol, 0.01 Äq.), 2.9 mg (<i>R</i>)-BINAP (4.6 μmol, 0.02 Äq.), 0.7 μL TFA (9.2 μmol, 0.04 Äq.) |
| 21 | Kein Umsatz | Nur TFA, kein [Ru]/BINAP |
| 22 | Kein Umsatz | Nur BINAP, kein [Ru]/TFA |
| 23 | Kein Umsatz | TFA und BINAP, kein [Ru] |
| 24 | 39% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar | Zusätzlich 3.4 μL DBU (23 μmol, 0.10 Äq.) zugegeben |

Tabelle 53. – Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer (fortg.)

| Nr. | Analyse | Anmerkungen |
|-----|--|---|
| 25 | 94% Produkt 78 58% <i>ee</i> | Zusätzlich 5.0 μL 2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin (23 μmol , 0.10 Äq.) zugegeben |
| 26 | 99% Produkt 78 9% <i>ee</i> | Zusätzlich 49 μL 2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin (0.23 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben |
| 27 | 44% Produkt 78 26% <i>ee</i> | 3.9 μL HBr (48% aq.) anstelle TFA |
| 28 | 85% Produkt 78 Racemisch 8% Edukt 77 | Ohne Hantzschester |
| 29 | 81% Produkt 78 50% <i>ee</i> Spuren v. Edukt 77 | 5.9 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (18 μmol , 0.08 Äq.), 14.3 mg (<i>R</i>)-BINAP (23 μmol , 0.10 Äq.), 3.5 μL TFA (46 μmol , 0.20 Äq.) |
| 30 | 82% Produkt 78 62% <i>ee</i> <5% Edukt 77 | 8.8 μL TFA (0.12 μmol , 0.50 Äq.) |
| 31 | 95% Produkt 78 64% <i>ee</i> 28% (C2) bzw. 31% (C3) 78 nicht deuteriert | MeOD- <i>d</i> 4 als Lsm. |
| 32 | 90% Produkt 78 52% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | 17.6 μL TFA (0.23 μmol , 1.00 Äq.) |
| 33 | 83% Produkt 78 36% <i>ee</i> Kein vollst. Umsatz, Edukt n. bestimmbar | 43.8 μL TFA (0.69 μmol , 3.00 Äq.) |
| 34 | 93% Produkt 78 60% <i>ee</i> | Methyl-Hantzschester 144 (156 mg, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) verwendet |
| 35 | 22% Produkt 78 Racemisch 60% Edukt 77 | Tetralin (94 μL , 0.69 mmol, 3.00 Äq.) verwendet |
| 36 | 90% Produkt 78 ca. 55% <i>ee</i> | Reaktionstemperatur 150 °C |
| 37 | 75% Produkt 78 57% <i>ee</i> | Reaktionstemperatur 140 °C |
| 38 | 64% Produkt 78 62% <i>ee</i> | Reaktionstemperatur 130 °C |
| 39 | 75% Produkt 78 64% <i>ee</i> Edukt n. bestimmbar | Reaktionsmischung durch Durchleiten von Argon entgast und unter Argon verschlossen |
| 40 | 72% Produkt 78 46% <i>ee</i> | <i>tert</i> -Butyl-Hantzschester 145 / <i>tert</i> -Butyl-Hantzschpyridin 150 -Gemisch (205 mg) verwendet |
| 41 | 12% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar | Succinylsuccinat (157 mg, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet |
| 42 | 15% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar | Succinylsuccinat (157 mg, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet, 45 min Reaktionszeit |
| 43 | 19% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar | Succinylsuccinat (157 mg, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet, 200 °C Reaktionstemperatur |
| 44 | 41% Produkt 78 34% <i>ee</i> 42% Edukt 77 | Ameisensäure (39 μL , 1.04 mmol, 4.50 Äq.), NEt ₃ (96 μL , 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet (HCOOH:NEt ₃ 5:2) |

Tabelle 53. – Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer (fortg.)

| Nr. | Analyse | Anmerkungen |
|-----|---|---|
| 45 | 80% Produkt 78 60% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | Ameisensäure (26 μ L, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet |
| 46 | Kein Umsatz | Na ₂ S ₂ O ₄ (120 mg, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) gelöst in 0.5 mL H ₂ O als H-Donor verwendet |
| 47 | 80% Produkt 78 60% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | Ameisensäure (26 μ L, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet. |
| 48 | 16% Produkt 78 18% <i>ee</i> 30% Edukt 77 | Glyoxal (40% in H ₂ O, 79 μ L, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet |
| 49 | Kein Umsatz | Oxalsäure (62 mg, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet |
| 50 | Kein Umsatz | Glyoxalsäure-Hydrat (64 mg, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet |
| 51 | Kein Umsatz | Glyoxaltrimer-Dihydrat (145 mg, 0.69 mmol, 3.00 Äq.) als H-Donor verwendet |
| 52 | 60% Produkt 78 46% <i>ee</i> | 97 μ L Ameisensäure-Triethylamin-Azeotrop (5:2) als H-Donor verwendet |
| 53 | 48% Produkt 78 66% <i>ee</i> 43% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 30 min bei 65 °C gerührt; Reaktion 22 h bei 65 °C unter Argon in trockenem MeOH |
| 54 | 4% Produkt 78 60% <i>ee</i> 90% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 30 min bei 65 °C gerührt; Reaktion an Luft |
| 55 | 24% Produkt 78 30% <i>ee</i> 57% Edukt 77 | Ohne TFA |
| 56 | 14% Produkt 78 56% <i>ee</i> 78% Edukt 77 | [Ru]/BINAP 5 min auf 100 °C (MW) erhitzt, ohne TFA |
| 57 | 35% Produkt 78 55% Edukt 77 | Nur [Ru] ohne BINAP/TFA |

Lösungsmittel-Screening

Die Reaktionen werden nach AAV 10 durchgeführt mit dem jeweiligen Lösungsmittel anstelle von MeOH. Reaktionen in Wasser werden mit EtOAc (3x) extrahiert, Reaktionen in Propylenglykol mit EtOAc verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Rohprodukte die in CDCl₃ schlecht bis nicht löslich sind, werden in DMSO-*d*₆ gelöst und Fumarsäure (10 bis 20 mg) als interner Standard für *q*NMR zugegeben.

Tabelle 54. – Lösungsmittel-Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer

| Nr. | Lösungsmittel | Analyse | Anmerkungen |
|-----|-----------------|---|-------------|
| 1 | Trifluorethanol | 68% Produkt 78 20% <i>ee</i> 30% Edukt 77 | |

Tabelle 54. – Lösungsmittel-Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer (fortg.)

| Nr. | Lösungsmittel | Analyse | Anmerkungen |
|-----|------------------------------|---|---|
| 2 | Trifluorethanol | 50% Produkt 78 34% <i>ee</i> 21-29% Edukt 77 | |
| 3 | <i>tert</i> -Butanol | 40% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 60% Edukt 77 | |
| 4 | H ₂ O | 52% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 32% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C (MW) in 2 mL DCM erhitzt, DCM entfernt und H ₂ O zugegeben |
| 5 | H ₂ O | 27% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 54% Edukt 77 | |
| 6 | H ₂ O | 24% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 38% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C (MW) in 2 mL DCM erhitzt, DCM entfernt und H ₂ O zugegeben; 45 min Reaktionszeit |
| 7 | H ₂ O | 29% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 18% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C (MW) in 2 mL DCM erhitzt, DCM entfernt und H ₂ O zugegeben; auf 200 °C erhitzt |
| 8 | H ₂ O | 44% Produkt 78 44% <i>ee</i> 28% Edukt 77 | 45 min Reaktionszeit |
| 9 | H ₂ O | 17% Produkt 78 ca. 48% <i>ee</i> 17% Edukt 77 | Auf 200 °C erhitzt |
| 10 | H ₂ O/MeCN 4:1 | 12% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 70% Edukt 77 | |
| 11 | DME | 28% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 36% Edukt 77 | |
| 12 | DME | 28% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 65% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 20 min auf 60 °C erhitzt |
| 13 | DME | 28% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 66% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 20 min auf 60 °C erhitzt; Reaktionszeit 45 min |
| 14 | Propylenglykol | 94% Produkt 78 64% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | |
| 15 | Toluol (trocken) | 10% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar | Zusätzlich 29 mg <i>o</i> -Methoxyphenol (0.23 mmol, 1.00 Äq.) |
| 16 | Toluol (trocken) | 25% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar | Zusätzlich 29 mg <i>o</i> -Methoxyphenol (0.23 mmol, 1.00 Äq.); auf 250 °C erhitzt |
| 17 | Toluol (trocken) | 13% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar | Zusätzlich 29 mg <i>o</i> -Methoxyphenol (0.23 mmol, 1.00 Äq.); 1 h Reaktionszeit |
| 18 | Dioxan | Kein Umsatz | |
| 19 | Dioxan/H ₂ O 10:1 | Kein Umsatz | |
| 20 | Dioxan | 17% Produkt 78 ca. 60% <i>ee</i> 65% Edukt 77 | 97 µL Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5:2) als H-Donor verwendet |

Tabelle 54. – Lösungsmittel-Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer (fortg.)

| Nr. | Lösungsmittel | Analyse | Anmerkungen |
|-----|---------------|---|---|
| 21 | Toluol | 18% Produkt 78 ca. 33% <i>ee</i> 54% Edukt 77 | 97 μ L Ameisensäure/Triethylamin-Azeotrop (5:2) als H-Donor verwendet |
| 22 | Toluol | 11% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 65% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C (MW) erhitzt |
| 23 | Toluol | 9% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 60% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C (MW) erhitzt; Reaktion auf 200 °C erhitzt |
| 24 | Toluol | 14% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 40% Edukt 77 | [Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C (MW) erhitzt; Reaktion auf 240 °C erhitzt |
| 25 | DME | 37% Produkt 78 Kein vollst. Umsatz | Nur [Ru] ohne BINAP/TFA |

Liganden-Screening

Die Reaktionen werden nach AAV 10 durchgeführt mit dem jeweiligen Liganden anstelle von BINAP. Reaktionen in Wasser werden mit EtOAc (3x) extrahiert, Reaktionen in Propylenglykol mit EtOAc verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Rohprodukte die in CDCl₃ schlecht bis nicht löslich sind, werden in DMSO-*d*₆ gelöst und Fumarsäure (10 bis 20 mg) als interner Standard für *q*NMR zugegeben. HPLC: OJ Hexan/^{*i*}PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C (Nr. 1-9); OD Hexan/^{*i*}PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 20 °C (Nr. 9 ff.)

Tabelle 55. – Liganden-Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer

| Nr. | Ligand | Analyse | Anmerkungen |
|-----|--|---|--|
| 1 | (<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-DUPHOS 4.8 mg (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) | 74% Produkt 78 Racemisch | |
| 2 | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS 6.8 mg (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) | 59% Produkt 78 10% <i>ee</i> | |
| 3 | (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS 6.8 mg (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) | 38% Produkt 78 Racemisch | 3.9 μ L HBr (48% aq.) anstelle TFA |
| 4 | <i>p</i> Ts-DPEN 4.4 mg (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) | 14% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 83% Edukt 77 | |
| 5 | <i>p</i> Ts-DPEN 4.4 mg (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) | 26% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 47% Edukt 77 | 2 mL Propylenglykol als Lösungsmittel |
| 6 | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 8.0 mg (23 μ mol, 0.10 Äq.) | 26% Produkt 78 Racemisch 50% Edukt 77 | Ligand crude verwendet |
| 7 | BINOL-Ester (<i>R</i>)- 79 8.0 mg (23 μ mol, 0.10 Äq.) | 25% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 62% Edukt 77 | Ligand nach Chromatographie verwendet |

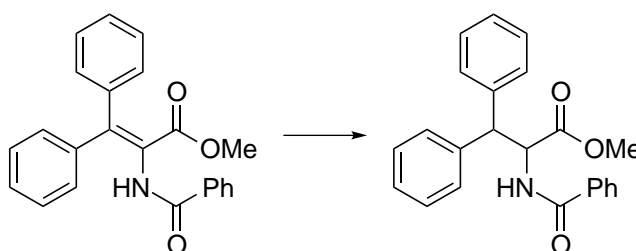
Tabelle 55. – Liganden-Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer (fortg.)

| Nr. | Ligand | Analyse | Anmerkungen |
|-----|---|---|---|
| 8 | (<i>R</i>)-BINOL 3.4 mg (<i>R</i>)-BINAP 7.2 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 40% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 45% Edukt 77 | [Ru] und BINOL 15 min bei 55 °C gerührt, dann BINAP zugegeben und 5 min bei 55 °C gerührt |
| 9 | (<i>R</i>)-BINOL 3.4 mg (<i>R</i>)-BINAP 7.2 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 67% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 28% Edukt 77 | [Ru] und BINOL 15 min bei 55 °C gerührt, dann BINAP zugegeben und 5 min bei 55 °C gerührt; 40 min Reaktionszeit |
| 10 | (–)-DIOP 6.0 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 70% Produkt 78 4% <i>ee</i> | |
| 11 | (<i>S,S</i>)-CHIRAPHOS 5.1 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 42% Produkt 78 9% <i>ee</i> 30% Edukt 77 | |
| 12 | (<i>S,S</i>)-CHIRAPHOS 5.1 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 70% Produkt 78 6% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | 26 μL Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester |
| 13 | (<i>R</i>)-Xyl-BINAP 8.8 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 82% Produkt 78 64% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | |
| 13 | (<i>R</i>)-SEGPPOS 7.3 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 85% Produkt 78 68% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | |
| 14 | (<i>R</i>)-DM-SEGPPOS 8.7 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 84% Produkt 78 70% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | |
| 15 | (<i>R</i>)-DTBM-SEGPPOS 14.2 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 20% Produkt 78 26% <i>ee</i> 70% Edukt 77 | |
| 16 | (<i>R</i>)-MeO-BIPHEP 7.0 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 89% Produkt 78 48% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | |
| 17 | (<i>R</i>)-Xyl-MeO-BIPHEP 8.3 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 88% Produkt 78 60% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | |
| 18 | (<i>R</i>)-Ph-GARHPOS 7.7 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 93% Produkt 78 50% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | |
| 19 | (<i>R</i>)-BTFM-GARHPOS 14.2 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 48% Produkt 78 42% <i>ee</i> | |
| 20 | (<i>R</i>)-SDP 7.1 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 75% Produkt 78 -66% <i>ee</i> Vollst. Umsatz | |
| 21 | ((<i>R,R</i>)- <i>N,N</i> -Bis[(2- (Diphenylphosphino)ben- zyl]cyclohexan-1,2-diamin 8.0 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 9% Produkt 78 <i>ee</i> n. bestimmbar 60-70% Edukt 77 | |
| 22 | (<i>R</i>)-DTBM-MeO-BIPHEP 13.8 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 13% Produkt 78 16% <i>ee</i> ca. 40% Edukt 77 | |
| 23 | (<i>R</i>)-SEGPPOS 7.3 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 84% Produkt 78 58% <i>ee</i> | |
| 24 | (<i>R</i>)-SEGPPOS 7.3 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 80% Produkt 78 62% <i>ee</i> | 26 μL Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester |

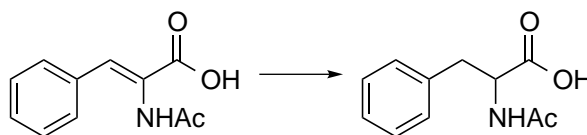
Tabelle 55. – Liganden-Screening mit Ru(cod)(methallyl)₂ als Metallvorläufer (fortg.)

| Nr. | Ligand | Analyse | Anmerkungen |
|-----|--|--|--|
| 25 | (<i>R</i>)-SEGPHOS 7.3 mg (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | 57% Produkt 78 62% <i>ee</i> | Propylenglykol als Lösungsmittel |
| 26 | IMes · HCl 7.8 mg (23 μmol, 0.19 Äq.) KO ^t Bu 3.9 mg (35 μmol, 0.15 Äq.) | Kein Umsatz | THF als Lösungsmittel; [Ru], Ligand und KO ^t Bu 1 h bei 60 °C gerührt |
| 27 | IMes · HCl 7.8 mg (23 μmol, 0.19 Äq.) KO ^t Bu 3.9 mg (35 μmol, 0.15 Äq.) | Kein Umsatz | Toluol als Lösungsmittel; [Ru], Ligand und KO ^t Bu 1 h bei 60 °C gerührt |
| 28 | IMes · HCl 7.8 mg (23 μmol, 0.19 Äq.) KO ^t Bu 3.9 mg (35 μmol, 0.15 Äq.) | 78% Produkt 78 | DME als Lösungsmittel; [Ru], Ligand und KO ^t Bu 1 h bei 60 °C gerührt |
| 29 | IMes · HCl 7.8 mg (23 μmol, 0.19 Äq.) KO ^t Bu 3.9 mg (35 μmol, 0.15 Äq.) | 22% Produkt 78 | Toluol als Lösungsmittel; [Ru], Ligand und KO ^t Bu 1 h bei 60 °C gerührt; Reaktion auf 200 °C erhitzt |
| 30 | IMes · HCl 7.8 mg (23 μmol, 0.19 Äq.) KO ^t Bu 3.9 mg (35 μmol, 0.15 Äq.) | 23-26% Produkt 78 | Toluol als Lösungsmittel; [Ru], Ligand und KO ^t Bu 1 h bei 60 °C gerührt; Reaktion auf 250 °C erhitzt |

4.6. Screening weiterer Substrate

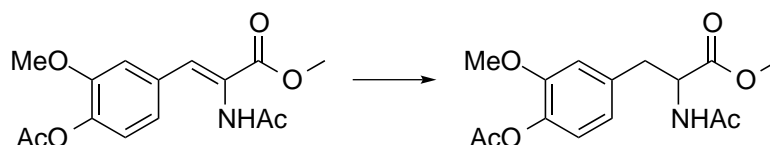


Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 82 mg Methyl-2-benzamido-3,3-diphenylacrylat (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. *q*NMR- und HPLC-Analyse (OD, Hexan/ⁱPrOH 90:10, 0.4 mL/min, 20 °C): 25% Produkt, 20% *ee*, 50-65% Edukt.



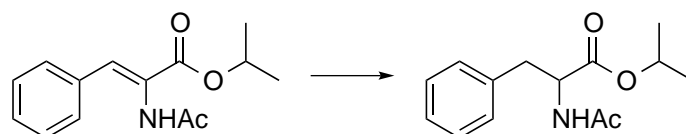
Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 47 mg Acetamidozimtsäure (0.23 mmol, 1.00 Äq.)

durchgeführt. Für die Analytik wird die Säure in den Methylester überführt:^[291] Das Rohprodukt wird in 0.5 mL DCM gelöst, 2.5 mg DMAP, 41 μ L MeOH (1.00 mmol) sowie bei 0 °C 52 mg DCC zugegeben. Das Gemisch wird 3 h bei RT gerührt, filtriert und mit DCM gewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand per q NMR und HPLC (OD, Hexan/ i PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C) analysiert: 60% Produkt, Racemat.



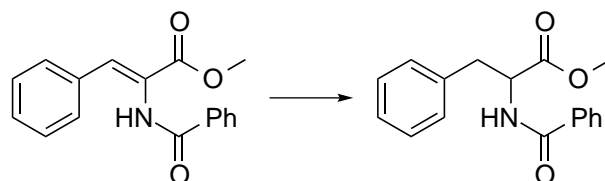
Nach AAV 10 werden drei Reaktionen mit 70.7 mg Methyl-(Z)-2-acetamido-3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylat (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (HPLC: OD, Hexan/ i PrOH 90:10 1.0 mL/min, 20 °C):

- A) 65 % Produkt, 50% *ee*
- B) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 48 % Produkt, 66% *ee*
- C) 7.3 mg (*R*)-SEGPHOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 82 % Produkt, 52% *ee*



Nach AAV 10 werden drei Reaktionen mit 57 mg Acetamidozimtsäureisopropylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (HPLC: OD, Hexan/ i PrOH 90:10 1.0 mL/min, 20 °C):

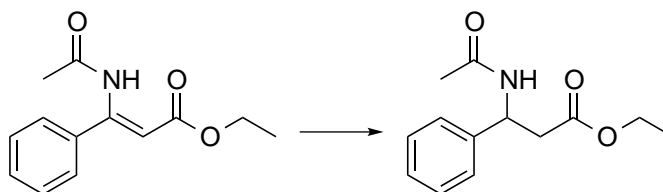
- A) 76 % Produkt, 50% *ee*, 21 % Edukt
- B) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 66 % Produkt, 52% *ee*, 2% Edukt
- C) 7.3 mg (*R*)-SEGPHOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 74 % Produkt, 43% *ee*, 26% Edukt



C. Experimenteller Teil

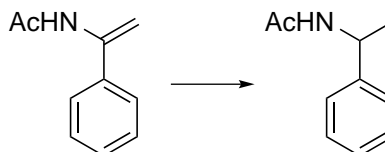
Nach AAV 10 werden drei Reaktionen mit 64.7 mg Benzamidozimtsäuremethylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (HPLC: OD, Hexan/*i*PrOH 90:10 1.0 mL/min, 20 °C):

- A) 90 % Produkt, 56% *ee*
- B) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 89 % Produkt, 55% *ee*
- C) 7.3 mg (*R*)-SEGPHOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 87 % Produkt, 54% *ee*



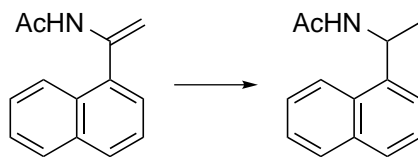
Nach AAV 10 werden drei Reaktionen mit 53.7 mg Ethyl-(*Z*)-3-acetamido-3-phenylacrylat (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (HPLC: OD, Hexan/*i*PrOH 90:10 1.0 mL/min, 20 °C):

- A) 53 % Produkt, 26% *ee*, 32% Edukt
- B) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 69 % Produkt, 14% *ee*, Vollst. Umsatz
- C) 7.3 mg (*R*)-SEGPHOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 42 % Produkt, 10% *ee*, 23% Edukt



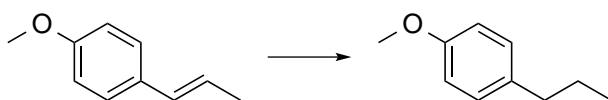
Nach AAV 10 werden drei Reaktionen mit 37.1 mg *N*-(1-Phenylvinyl)acetamid (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (Chirale GC: Astec CHIRALDEX G-TA, 1 min 40 °C, 7 °C/min \rightarrow 200 °C, 2 min 200 °C, He-Fluss 1.0 mL/min):

- A) 69 % Produkt, -4% *ee*
- B) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 13 % Produkt, 36% *ee*
- C) 7.3 mg (*R*)-SEGPHOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 68 % Produkt, 12% *ee*



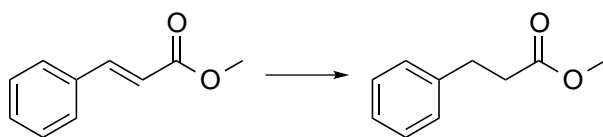
Nach AAV 10 werden drei Reaktionen mit 48.6 mg *N*-(1-Naphthylvinyl)acetamid (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (Chirale GC: *Astec* CHIRALDEX G-TA, 1 min 40 °C, 5 °C/min → 175 °C, 30 min 175 °C, He-Fluss 1.0 mL/min):

- A) 70 % Produkt, 30% *ee*
- B) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 85 % Produkt 50% *ee*
- C) 7.3 mg (*R*)-SEGPPOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 73 % Produkt 32% *ee*



Nach AAV 10 werden vier Reaktionen mit 34.1 mg Anethol (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (*q*NMR mit *m*-Dinitrobenzol (15-20 mg) als int. Std.):

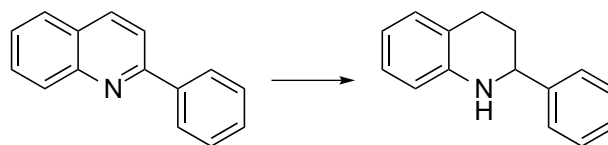
- A) 8 % Produkt, 92% Edukt
- B) 180 °C Reaktionstemperatur: 12% Produkt, 86% Edukt
- C) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 4 % Produkt, 80% Edukt
- D) 7.3 mg (*R*)-SEGPPOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 10 % Produkt 86% Edukt



Nach AAV 10 werden drei Reaktionen mit 37.3 mg Zimtsäuremethylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt:

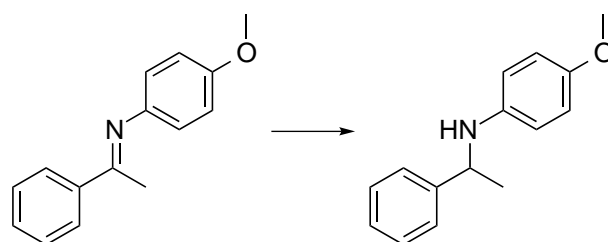
- A) 30 % Produkt, 70% Edukt
- B) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 5 % Produkt, 95% Edukt

- C) 7.3 mg (*R*)-SEGPHOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 15 % Produkt, 81% Edukt



Nach AAV 10 werden Reaktionen mit 47 mg 2-Phenylchinolin (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (HPLC: OD, Hexan/ⁱPrOH 90:10 1.0 mL/min, 20 °C):

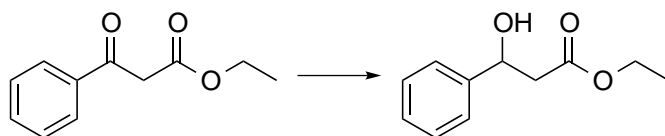
- A) 68 % Produkt, Racemisch
- B) 26 μ L Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: Kein Produkt
- C) 7.3 mg (*R*)-SEGPHOS (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) anstelle BINAP: 40 % Produkt, Racemisch
- D) 298 mg (0.69 mmol, 3.00 Äq.) HCOOH-NEt₃-Azeotrop anstelle Hantzschester: Kein Produkt
- E) Erst [Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C erhitzt, dann 25 μ L (0.12 mmol, 0.50 Äq.) 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin zugeben: 73% Produkt, Racemisch
- F) Toluol als Lsm.; [Ru]/BINAP/TFA 5 min auf 100 °C erhitzt, dann 25 μ L (0.12 mmol, 0.50 Äq.) 2,6-Di-*tert*-Butylpyridin zugeben: 80% Produkt, Racemisch



Nach AAV 10 werden die in Tabelle 56 aufgeführten Reaktionen mit 52 mg *N*-(4-Methoxyphenyl)-phenethylimin (0.23 mmol, 3.00 Äq.) durchgeführt (HPLC: OD, Hexan/ⁱPrOH 98:2 1.0 mL/min, 20 °C):

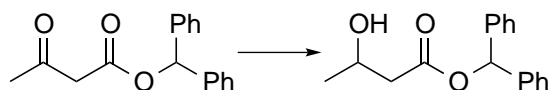
Tabelle 56. – Versuche zur Transferhydrierung von *N*-(4-Methoxyphenyl)-phenethylimin

| Nr. | Kat. | Lsm. | Analyse |
|-----|---|--------|--|
| 1 | 2.9 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (9.2 μmol, 0.04 Äq.) 7.2 mg (<i>rac</i>)-BINAP (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | MeOH | 69% Produkt 17% Edukt <i>t_R</i> = 10.7 min und 12.2 min |
| 2 | 2.9 mg Ru(cod)(methallyl) ₂ (9.2 μmol, 0.04 Äq.) 7.2 mg (<i>R</i>)-BINAP (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | MeOH | 68% Produkt 21% Edukt Racemisch |
| 3 | 3.9 mg [Ir(cod)Cl] ₂ (6 μmol, 0.05 Äq.) 7.2 mg (<i>R</i>)-BINAP (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | MeOH | 47% Produkt 41% Edukt Racemisch |
| 4 | 3.9 mg [Ir(cod)Cl] ₂ (6 μmol, 0.05 Äq.) 7.1 mg (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS (12 μmol, 0.05 Äq.) | MeOH | 36% Produkt 34% Edukt Racemisch |
| 5 | 3.9 mg [Ir(cod)Cl] ₂ (6 μmol, 0.05 Äq.) 5.0 mg (<i>S,S</i>)- ^{<i>t</i>} Pr-DUPHOS (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | MeOH | 52% Produkt 25% Edukt Racemisch |
| 6 | 3.1 mg [Ir(cod)Cl] ₂ (4.6 μmol, 0.04 Äq.) 6.8 mg (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS (11.5 μmol, 0.05 Äq.) 1.5 μL HI (48% aq.) (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | DCM | >70% Produkt 28% Edukt 6-12% <i>ee</i> |
| 7 | 3.1 mg [Ir(cod)Cl] ₂ (4.6 μmol, 0.04 Äq.) 6.8 mg (<i>R,S</i>)-JOSIPHOS (11.5 μmol, 0.05 Äq.) 1.5 μL HI (48% aq.) (11.5 μmol, 0.05 Äq.) | Toluol | 69% Produkt 31% Edukt Racemisch |



Nach AAV 10 werden drei Reaktionen mit 40 μL Ethylbenzoylacetat (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt (HPLC: OD, Hexan/^{*i*}PrOH 80:20 0.4 mL/min, 20 °C):

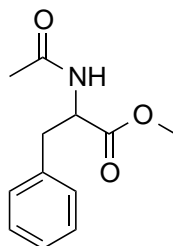
- A) Ohne BINAP: Kein Umsatz
- B) 42% Produkt, 30% *ee*, 46% Edukt
- C) 26 μL Ameisensäure (0.69 mmol, 3.00 Äq.) anstelle Hantzschester: 53% Produkt, 47% Edukt (*ee* n. bestimmbar)



Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 61.7 mg (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Das Rohprodukt gibt ein komplexes NMR-Spektrum, das ca. 16% Produkt und 10 % Edukt (benzyliche Protonen) enthalten könnte. In der HPLC ist kein Produkt erkennbar.

4.7. Isolierte Produkte und racemische Referenzen

Methyl-Acetylphenylalaninat (151)



Pd/C (2.3 mmol Ansatz): Acetamidozimtsäuremethylester (0.50 g, 2.30 mmol, 1.00 Äq.), Tetralin (0.31 mL, 2.75 mmol, 1.20 Äq.) und Pd/C (50 mg) werden in 5 mL MeOH in ein Mikrowellengefäß gegeben und für 15 min auf 180 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt. Die Reaktion wird über Celite filtriert, mit MeOH gewaschen und nach Entfernen des Lösungsmittels per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 2:1) aufgereinigt. Es werden 412 mg (1.86 mmol, 81%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Ru(*p*-Cymol)/BINAP: Zu einer Suspension von 14.3 mg (*R*)-BINAP (23 μ mol, 0.05 Äq.) in 0.8 mL MeOH werden 7.0 mg [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) gegeben, 30 min bei 40 °C gerührt und Chlorid durch Zugabe von 11.8 mg AgOTf (46 μ mol, 0.10 Äq.) gefällt. Die Suspension wird durch eine Pasteurpipette mit Watte in ein Mikrowellengefäß filtriert und mit 0.2 mL MeOH gewaschen. Nach Zugabe von 100 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.46 mmol, 1.00 Äq.) und 350 mg Hatzschester **76** (1.38 mmol, 3.00 Äq.) wird die Reaktion für 15 min auf 180 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in CDCl₃ gelöst. Nach Zugabe von 24.3 μ L 1,1,2,2-Tetrachlorethan als internem Standard wird ein *q*NMR aufgenommen (91% Produkt, vollst. Umsatz), Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Aufreinigung per Säulenchromatographie ergibt 70 mg (0.32 mmol, 70%) Produkt mit 57% *ee*.

Ru(cod)methallyl/BINAP: Die Reaktion wird nach AAV 10 durchgeführt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt, in DCM gelöst, mit Hexan versetzt und durch Entfernen des DCMs am Vakuum kristallisiert. Nach Filtrieren und Waschen mit Hexan werden 46 mg (0.21 mmol, 90%) eines farblosen Feststoffes mit 60% *ee* erhalten.

Ru(cod)methallyl/BINAP/75 °C: In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon werden 7.2 mg (*R*)-BINAP (11.5 μ mol, 0.05 Äq.) in 2 mL MeOH vorgelegt, 2.9 mg Ru(cod)(methallyl)₂ (9.2 μ mol, 0.04 Äq.) und einige Minuten Argon durchgeleitet. Nach Zugabe von 1.76 μ L Trifluoressigsäure (23 μ mol, 0.10 Äq.) wird 30 min auf 75 °C erhitzt, 50 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) und 175 mg Hatzschester **76** (0.69 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und die Reaktion 22 h bei 75 °C gerührt. Nach

Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt, in DCM gelöst, mit Hexan versetzt und durch Entfernen des DCMs am Vakuum kristallisiert. Nach Filtrieren und Waschen mit Hexan werden 39 mg eines Gemisches aus Produkt und Edukt (3.0:1.2) erhalten. Der *ee* des Produktes wird zu 60% bestimmt.

Ru(cod)methallyl/DM-SEGPHOS: Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 8.7 mg (*R*)-DM-SEGPHOS (12 μ mol, 0.05 Äq.) durchgeführt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt und es werden 46 mg (0.21 mmol, 90%) eines farblosen Feststoffs mit 69% *ee* erhalten.

HPLC (OJ, Hexan/*i*PrOH 40:60, 0.4 mL/min, 20 °C: t_R = 9.34 min und 10.81 min

HPLC (OJ, Hexan/*i*PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C: t_R = 14.65 min und 19.98 min

HPLC (OD, Hexan/*i*PrOH 75:25, 0.4 mL/min, 20 °C: t_R = 13.02 min und 15.20 min

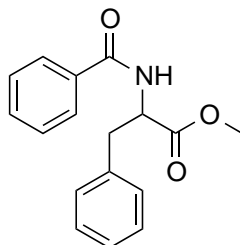
HPLC (OD, Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 20 °C: t_R = 10.16 min und 13.06 min

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.37 – 7.19 (m, 3H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 5.94 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.96 – 4.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 – 3.04 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 172.08, 169.55, 135.83, 129.22, 128.57, 127.12, 53.11, 52.30, 37.86, 23.13.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[292]

Methyl-Benzoylphenylalaninat (152)



A) Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[157] Zu einer Lösung von 50 mg Isopropyl-Acetylphenylalaninat (0.18 mmol 1.00 Äq.) in 0.5 mL MeOH in einem Head-Space-Vial werden 57 μ L Ameisensäure (1.50 mmol, 8.44 Äq.), 126 mg Ammoniumformiat (2.00 mmol, 11.3 Äq.) und 7 mg Pd/C gegeben, 15 min bei RT gerührt, das Vial verschlossen und über Nacht auf 50 °C erhitzt. Die Reaktion wird über Celite filtriert und mit MeOH gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Produkt als racemische Referenz für die HPLC-Analytik verwendet.

B) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 64.7 mg Benzylamidozimtsäuremethylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie werden 53 mg Rohprodukt erhalten, dessen *ee* zu 54% bestimmt wird. Das Rohprodukt wird in DCM gelöst, mit Hexan versetzt und durch Entfernen des DCMs am Vakuum kristallisiert. Nach Filtrieren und Waschen mit Hexan werden 55 mg (0.19 mmol, 84%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

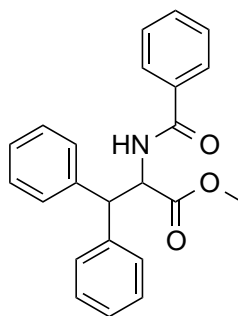
HPLC (OD, Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 20 °C: $t_R = 10.59$ min und 14.38 min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.82 – 7.65 (m, 2H), 7.58 – 7.40 (m, 3H), 7.38 – 7.22 (m, 3H), 7.23 – 7.07 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.10 (dt, $J = 7.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41 – 3.14 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.03, 166.78, 135.83, 133.93, 131.78, 129.35, 128.63, 127.21, 127.00, 53.51, 52.43, 37.94.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[292]

Methyl-2-benzamido-3,3-diphenylpropanoat (153)



A) 179 mg Methyl-2-benzamido-3,3-diphenylacrylat (0.50 mmol, 1.00 Äq.), 152 mg Hantzschester **76** (0.60 mmol, 1.20 Äq.) und 18 mg Pd/C werden in 2 mL MeOH gegeben und im Mikrowellenreaktor 15 min auf 160 °C erhitzt. Die Reaktion wird über Celite filtriert, mit EtOAc gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Die Prozedur wird noch zweimal mit je neuem Hantzschester und Pd/C und 20 min Reaktionszeit wiederholt, bis laut NMR mehr als 90% Umsatz erreicht ist. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 2:1) werden 160 mg eines farblosen Feststoffes erhalten, der als racemische Referenz für die HPLC-Analytik verwendet wird.

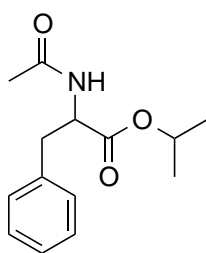
B) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 82.2 mg Methyl-2-benzamido-3,3-diphenylacrylat (0.23 mmol, 1.00 Äq.) und 30 min Reaktionszeit durchgeführt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie werden 110 mg eines Gemisches aus racemischen Produkt und Edukt erhalten. Das Gemisch wird in DCM gelöst, mit Hexan versetzt und durch Entfernen des DCMs am Vakuum kristallisiert. Nach Filtrieren und Waschen mit Hexan werden 75 mg eines Gemisches von Produkt und Edukt im Verhältnis 1:0.65 erhalten.

HPLC (OD, Hexan/*i*PrOH 90:10, 0.4 mL/min, 20 °C): $t_R = 21.43$ min und 40.12 min

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.81 – 7.05 (m, 15H), 6.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.59 (app-t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[264]

Isopropyl-Acetylphenylalaninat (154)



A) Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[157] Zu einer Lösung von 50 mg Isopropyl-Acetylphenylalaninat (0.20 mmol 1.00 Äq.) in 0.5 mL MeOH in einem Head-Space-Vial werden 57 μL Ameisensäure (1.50 mmol, 7.50 Äq.), 126 mg Ammoniumformiat (2.00 mmol, 10.0 Äq.) und 7 mg Pd/C gegeben, 1 h bei RT gerührt, das Vial verschlossen und über Nacht auf 50 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) erhitzt. Die Reaktion wird über Celite filtriert und mit MeOH gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene Produkt als racemische Referenz für die HPLC-Analytik verwendet.

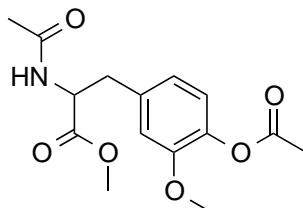
B) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 56.9 mg Acetamidozimtsäureisopropylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) und 30 min Reaktionszeit durchgeführt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie werden 53 mg (0.21 mmol, 91%) Produkt mit 47% *ee* erhalten.

HPLC (OD, Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 20 °C): $t_R = 6.49$ min und 8.40 min

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.28 (app-d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.12 (app-dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 5.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.01 (sep, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.83 (app-dt, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.21 – 3.02 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.22 (app-t, $J = 6.3$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.14, 169.48, 135.88, 129.38, 128.45, 127.04, 69.41, 53.14, 37.88, 23.24, 21.77, 21.69.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[167]

Methyl-2-acetamido-3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)propanoat (155)

A) In einem Mikrowellengefäß in 2 mL MeOH werden 150 mg Methyl-(*Z*)-2-Acetamido-3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylat (0.49 mmol, 1.00 Äq.), 80 μ L Tetralin (0.59 mmol, 1.20 Äq.) und 15 mg Pd/C gegeben und 15 min auf 160 °C erhitzt. Zur Reaktion werden erneut 10 mg Pd/C und 133 μ L Tetralin (1.00 mmol, 2.00 Äq.) gegeben und 15 min auf 160 °C erhitzt. Das Gemisch wird über Celite filtriert, mit EtOAc gewaschen, Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:2) werden 144 mg eines Gemisches aus Produkt und etwas Edukt erhalten, das als Referenz für HPLC-Analytik verwendet wird.

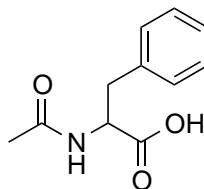
B) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 70.7 mg Methyl-(*Z*)-2-Acetamido-3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylat (0.23 mmol, 1.00 Äq.) und 7.2 mg (*R*)-SEGPPOS (12 μ mol, 0.05 Äq.) durchgeführt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan 2:1) wird der *ee* zu 62% bestimmt, das Rohprodukt in DCM gelöst, filtriert und aus DCM/Hexan durch Einengen am Vakuum kristallisiert. Nach Trocknen am HV werden 56 mg (0.18 mmol, 79%) eines farblosen, klebrigen Feststoffs erhalten.

HPLC (OD, Hexan/*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 20 °C): t_R = 41.38 min und 49.16 min

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.95 (app-d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 – 6.61 (m, 2H), 5.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.89 (dt, J = 7.7, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.12 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.99, 169.63, 169.05, 151.03, 138.84, 134.79, 122.80, 121.36, 113.25, 55.86, 53.04, 52.42, 37.69, 23.23, 20.70.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[293]

Acetylphenylalanin (156)

Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 47.2 mg Acetamidozimtsäuremethylester (0.23 mmol, 1.00 Äq.) durchgeführt. Das Rohprodukt wird in EtOAc gelöst, dreimal mit 2N NaOH extrahiert, die basischen Extrakte mit 2N HCl angesäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Da das erhaltene braune Öl bei Zugabe von CDCl₃ sofort auskristallisiert, wird es in wenig Chloroform suspendiert und filtriert. Es werden 22 mg (0.11 mmol, 46%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

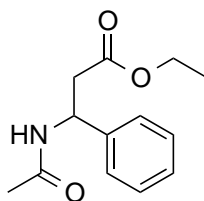
Für die HPLC-Analytik wird das Produkt in den Methyl-ester **151** überführt. Dazu werden 18 mg **156** in 0.25 mL DCM gelöst, 1.3 mg DMAP, 20 µL MeOH und 26 mg DCC zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Die Suspension wird filtriert, das Lösungsmittel am Vakuum abgezogen und der erhaltene weiße Feststoff per HPLC analysiert (6 % *ee*).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.14 (m, 5H), 4.39 (td, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.8, 9.7 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 173.66, 169.72, 138.16, 129.50, 128.64, 126.87, 53.97, 37.19, 22.79.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[294]

Ethyl-3-acetamido-3-phenylpropanoat (**157**)



A) Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[157] Zu einer Lösung von 58 mg Ethyl-(*Z*)-3-acetamido-3-phenylacrylat (0.25 mmol 1.00 Äq.) in 0.5 mL MeOH in einem Head-Space-Vial werden 28 µL Ameisensäure (0.75 mmol, 3.00 Äq.), 63 mg Ammoniumformiat (1.00 mmol, 4.00 Äq.) und 7 mg Pd/C gegeben, 1 h bei RT gerührt, das Vial verschlossen und über Nacht auf 50 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) erhitzt. Die Reaktion wird über Celite filtriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wird mit NaHCO₃ (aq.) und Brine gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene weiße Feststoff wird als racemische Referenz für die HPLC-Analytik verwendet.

B) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 53.7 mg Ethyl-(*Z*)-3-acetamido-3-phenylacrylat (0.23 mmol, 1.00 Äq.) und 30 min Reaktionszeit durchgeführt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1) werden 31 mg (0.13 mmol, 57%) eines farblosen Feststoffs mit 24% *ee* erhalten.

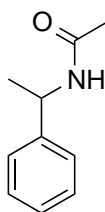
HPLC (OD, Hexan/*i*PrOH 95:5, 1.0 mL/min, 20 °C): *t*_R = 24.44 min und 28.77 min

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.47 – 7.08 (m, 5H), 6.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.43 (app-dt, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.91 (ddd, J = 15.7, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 15.6, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.27, 169.28, 140.55, 128.66, 127.58, 126.29, 60.76, 49.57, 40.00, 23.39, 14.04.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[275]

***N*-(1-Phenylethyl)acetamid (158)**



A) Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[157] Zu einer Lösung von 80.5 mg *N*-(1-Phenylvinyl)acetamid (0.50 mmol 1.00 Äq.) in 0.5 mL MeOH in einem Head-Space-Vial werden 57 μL Ameisensäure (1.50 mmol, 3.00 Äq.), 126 mg Ammoniumformiat (2.00 mmol, 4.00 Äq.) und 7 mg Pd/C gegeben, 30 min bei RT gerührt, das Vial verschlossen und über Nacht auf 50 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) erhitzt. Die Reaktion wird über Celite filtriert und mit MeOH gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in EtOAc gelöst, mit NaHCO_3 (aq.), Wasser und Brine gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Produkt wird als racemische Referenz für die GC-Analytik verwendet.

B) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 74.2 mg *N*-(1-Phenylvinyl)acetamid (0.46 mmol 1.00 Äq.) 350 mg Hantzschester (1.38 mmol, 3.00 Äq.), 5.8 mg $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ (18 μmol , 0.04 Äq.), 15.0 mg (*R*)-BINAP (23 μmol , 0.05 Äq.) und 3.52 μL TFA (46 μmol , 0.10 Äq.) durchgeführt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1 \rightarrow 1:2) aufgereinigt und es werden 23 mg (0.14 mmol, 30%) mit -8% *ee* erhalten.

C) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 74.2 mg *N*-(1-Phenylvinyl)acetamid (0.46 mmol 1.00 Äq.) 350 mg Hantzschester (1.38 mmol, 3.00 Äq.), 5.8 mg $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ (18 μmol , 0.04 Äq.), 14.4 mg (*R*)-SEGPPOS (23 μmol , 0.05 Äq.) und 3.52 μL TFA (46 μmol , 0.10 Äq.) durchgeführt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:2) aufgereinigt und es werden 24 mg (0.15 mmol, 32%) mit 8% *ee* erhalten.

D) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 74.2 mg *N*-(1-Phenylvinyl)acetamid (0.46 mmol 1.00 Äq.) 52 μL Ameisensäure (1.38 mmol, 3.00 Äq.), 5.8 mg $\text{Ru}(\text{cod})(\text{methallyl})_2$ (18 μmol , 0.04 Äq.), 15.0 mg (*R*)-BINAP (23 μmol , 0.05 Äq.) und 3.52 μL TFA (46 μmol , 0.10 Äq.)

durchgeführt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:2) aufgereinigt und es werden 11 mg (0.07 mmol, 15%) mit 38% *ee* erhalten.

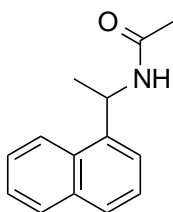
GC (*Astec* CHIRALDEX G-TA, 1 min 40 °C, 7 °C/min → 200 °C, 2 min 200 °C, He-Fluss 1.0 mL/min): $t_R = 20.20$ min und 20.38 min

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.11 (app-p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 169.20, 143.27, 128.64, 127.32, 126.19, 48.79, 23.38, 21.76.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[295]

***N*-(1-(Naphthyl)ethyl)acetamid (159)**



A) Synthese nach einer modifizierten Literaturvorschrift.^[157] Zu einer Lösung von 27 mg *N*-(1-(Naphthyl)ethyl)acetamid (0.13 mmol 1.00 Äq.) in 0.25 mL MeOH in einem Head-Space-Vial werden 15 μ L Ameisensäure (0.39 mmol, 3.00 Äq.), 33 mg Ammoniumformiat (0.52 mmol, 4.00 Äq.) und 3.5 mg Pd/C gegeben, 1 h bei RT gerührt, das Vial verschlossen und über Nacht auf 50 °C erhitzt. Die Reaktion wird über Celite filtriert, mit EtOAc gewaschen und das Filtrat mit NaHCO₃ (aq.), Wasser und Brine gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt per Säulenchromatographie aufgereinigt (Hexan/EtOAc 4:1 bis Verunreinigungen eluiert sind, dann Produkt mit EtOAc eluiert). Die erhaltenen 18 mg Produkt (0.08 mmol, 65%) werden als racemische Referenz für die GC-Analytik verwendet.

B) Die Reaktion wird nach AAV 10 mit 97.2 mg *N*-(1-(Naphthyl)ethyl)acetamid (0.46 mmol 1.00 Äq.) 52 μ L Ameisensäure (1.38 mmol, 3.00 Äq.), 5.8 mg Ru(cod)(methallyl)₂ (18 μ mol, 0.04 Äq.), 15.0 mg (*R*)-BINAP (23 μ mol, 0.05 Äq.) und 3.52 μ L TFA (46 μ mol, 0.10 Äq.) durchgeführt. Das Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 1:1) aufgereinigt und es werden 70 mg (0.33 mmol, 71%) mit 50% *ee* erhalten.

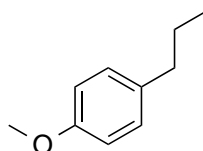
GC (*Astec* CHIRALDEX G-TA, 1 min 40 °C, 5 °C/min → 175 °C, 30 min 175 °C, He-Fluss 1.0 mL/min): $t_R = 47.78$ min und 48.71 min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.63 – 7.40 (m, 4H), 5.93 (app-p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 169.04, 138.27, 134.03, 131.24, 128.89, 128.54, 126.74, 126.03, 125.30, 123.58, 122.69, 44.74, 23.52, 20.73.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[296]

1-Methoxy-4-propylbenzol (160)



A) Die Reaktion wird nach AAV 6 mit 75 μL Anethol (0.50 mmol, 1.00 Äq.), 380 mg Hantzschester (1.50 mmol, 3.00 Äq.) und 7.4 mg Pd/C in 2 mL MeOH durchgeführt (15 min, 160 °C). Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 20:1) werden 70 mg (0.47 mmol, 93%) einer klaren, farblosen, intensiv riechenden Flüssigkeit erhalten.

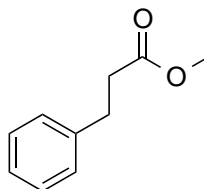
B) Die Reaktion wird nach AAV 6 mit 150 μL Anethol (1.00 mmol, 1.00 Äq.), 304 mg Hantzschester (1.20 mmol, 1.20 Äq.) und 14 mg Pd/C in 2 mL MeOH durchgeführt (15 min, 160 °C). Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O 20:1) werden 135 mg (0.90 mmol, 90%) einer klaren, farblosen, intensiv riechenden Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.61 – 2.43 (m, 2H), 1.61 (app-sex, J = 7.4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 157.64, 134.81, 129.30, 113.63, 55.25, 37.15, 24.79, 13.79.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[157]

Methyl-3-phenylpropanoat (161)



A) Die Reaktion wird nach AAV 6 mit 81 mg Zimtsäuremethylester (0.50 mmol, 1.00 Äq.), 380 mg Hantzschester (1.50 mmol, 3.00 Äq.) und 7.4 mg Pd/C in 2 mL MeOH durchgeführt (15 min, 160 °C). Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) werden 63 mg (0.38 mmol, 77%) einer klaren, farblosen Flüssigkeit erhalten.

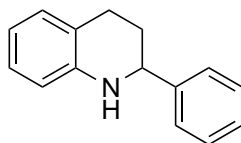
B) Die Reaktion wird nach AAV 6 mit 162 mg Zimtsäuremethylester (1.00 mmol, 1.00 Äq.), 304 mg Hantzschester (1.20 mmol, 1.20 Äq.) und 14 mg Pd/C in 2 mL MeOH durchgeführt (15 min, 160 °C). Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) werden 132 mg (0.80 mmol, 80%) einer klaren, farblosen Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 173.32, 140.51, 128.50, 128.27, 126.26, 51.61, 35.71, 30.96.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[297]

2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (162)



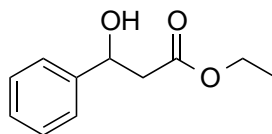
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[164] In einem Head-Space-Vial werden 20 mg 2-Phenylchinolin (0.10 mmol, 1.00 Äq.), 61 mg Hantzschester **76** (0.24 mmol, 2.40 Äq.) und 0.77 μL TFA (0.01 mmol, 0.10 Äq.) in 2 mL Benzol suspendiert, mit Argon gespült und das Vial verschlossen. Die Reaktion wird 23 h auf 60 °C erhitzt, das Lösungsmittel entfernt und per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es werden 16 mg eines bräunlichen Öls (0.76 mmol, 76%) erhalten.

HPLC (OD, Hexan/ i PrOH 90:10, 1.0 mL/min, 20 °C): $t_R = 8.90$ min und 11.57 min

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.53 – 7.24 (m, 5H), 7.00 (app-t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.64 (app-t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.53 (app-d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 9.4, 3.1$ Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.92 (ddd, $J = 16.3, 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.73 (app-dt, $J = 16.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.08 – 1.91 (m, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[272]

Ethyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (163)



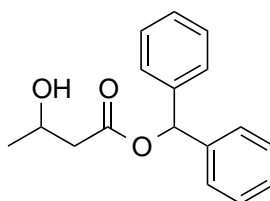
In einem Glasvial werden 107 μL Ethylbenzoylacetat (0.50 mmol, 1.00 Äq.) in 1 mL EtOH gelöst, 19 mg NaBH_4 (0.50 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 mL 1N HCl beendet und mit DCM extrahiert. Die nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen 96 mg Rohprodukt werden per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt und ergeben 55 mg (0.28 mmol, 57%) einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.49 – 7.28 (m, 5H, Ar-H), 5.14 (ddd, J = 8.1, 4.7, 3.4 Hz, 1H, CHOH), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.25 (d, J = 3.4 Hz, 1H, CHOH), 2.85 – 2.67 (m, 2H, CHOHCH_2), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3).

HPLC (OD, Hexan/*i*-PrOH 80:20, 0.4 mL/min, 20 °C): t_R = 13.5 min, 16.2 min

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[298]

Benzhydryl-3-hydroxybutanoat (164)



In einem Glasvial werden 100 mg Acetessigsäurebenzhydrylester (0.37 mmol, 1.00 Äq.) in 1 mL EtOH gelöst, 15 mg NaBH_4 (0.40 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 mL 1N HCl beendet und mit DCM extrahiert. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) gereinigt und ergibt 16 mg (0.06 mmol, 16%) einer klaren, farblosen Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.44 – 7.18 (m, 10H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 4.22 (ddd, J = 8.6, 6.2, 3.5 Hz, 1H, CHOH), 2.88 (br s, 1H, OH), 2.69 – 2.48 (m, 2H, CH_2), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH_3).

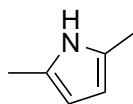
HPLC (OD, Hexan/*i*-PrOH 97:3, 0.4 mL/min, 20 °C): t_R = 48.8 min, 53.6 min

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[299]

5. Pyrrolalkylierung

5.1. Substratynthesen

2,5-Dimethylpyrrol (91)



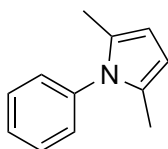
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[199] Ammoniumcarbonat (8.42 g, 87.6 mmol, 2.00 Äq.) und Acetylaceton (5.10 mL, 43.8 mmol, 1.00 Äq.) werden in einem 50 mL Rundkolben mit Rückflusskühler bei 100 °C bis zum Ende der Gasentwicklung 1 h erhitzt. Das im Kühler sublimierende Ammoniumcarbonat wird dabei von Zeit zu Zeit in den Kolben zurückgestoßen. Der Rückflusskühler wird mit 3 mL heißem Wasser ausgewaschen und die Reaktion bei 115 °C 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird unter möglichst Luftausschluss das Rohprodukt von der wässrigen Phase abgetrennt und diese mit DCM extrahiert. Aus den vereinten organischen Phasen wird am Kugelrohr unter Argon das DCM entfernt und anschließend das Produkt bei 8 mbar und 140 °C Ofentemperatur destilliert. Es werden 3.30 g (34.7 mmol, 79%) einer klaren, leicht gelblichen Flüssigkeit erhalten, welche bei 4 °C unter Argon aufbewahrt wird.⁸

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.54 (br s, 1H, *NH*), 5.74 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, *Ar-H*), 2.22 (s, 6H, *CH*₃).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 126.13, (*CH*), 105.80 (*CCH*₃), 12.93 (*CH*₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[300]

N-Phenyl-2,5-Dimethylpyrrol (165)



Acetylaceton (5.85 mL, 50.0 mmol, 1.00 Äq.), Anilin (4.57 mL, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) und *p*-TsOH (85.0 mg, 0.50 mmol, 0.01 Äq.) werden unter Rühren 2 h bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) bei 60 °C erhitzt. Das nach Abkühlen auf RT über

⁸Mit der Zeit, insbesondere bei Luftkontakt, verfärbt sich das Pyrrol immer stärker und wird zu einer rotbraunen, zähen Masse.

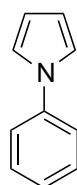
Nacht festwerdende Rohprodukt wird aus EtOH umkristallisiert und es werden 5.50 g (32.4 mmol, 64%) eines leicht bräunlichen Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.52 – 7.44 (m, 2H, Phenyl-*H*), 7.43 – 7.37 (m, 1H, Phenyl-*H*), 7.26 – 7.17 (m, 2H, Phenyl-*H*), 5.91 (s, 2H, Pyrrol-*H*), 2.03 (s, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 138.95, 129.05, 128.83, 128.24, 127.64, 105.57, 13.05.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[301]

N-Phenyl-pyrrol (166)



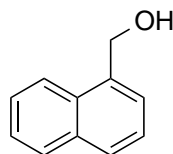
2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (1.30 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äq.), Anilin (0.91 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und *p*-TsOH (17.2 mg, 0.10 mmol, 0.01 Äq.) werden unter Rühren 2 h bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) bei 115 °C erhitzt. Das nach Abkühlen auf RT über Nacht festwerdende Rohprodukt wird aus 2 mL EtOH umkristallisiert und es werden 94 mg (0.65 mmol, 7%) Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.41 (app-d, $J = 6.0$ Hz, 4H, Phenyl-*H*), 7.35 – 7.17 (m, 1H, Phenyl-*H*), 7.09 (app-t, $J = 2.2$ Hz, 2H, Pyrrol-*H*), 6.35 (app-t, $J = 2.2$ Hz, 2H, Pyrrol-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 140.74, 129.56, 125.63, 120.54, 119.33, 110.38.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[302]

1-Naphthylmethanol (167)



Zu einer Lösung von 15.6 g 1-Naphthaldehyd (0.10 mol, 1.00 Äq.) in 100 mL trockenem EtOH werden bei 0 °C 3.8 g NaBH_4 (0.10 mol, 1.00 Äq.) gegeben und 10 min gerührt. Das

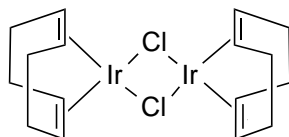
Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Wasser/Et₂O aufgenommen und mit HCl neutralisiert. Die Phasen werden getrennt, dreimal mit je 20 mL Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und Brine gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel entfernt und es werden 15.6 g eines gelben Feststoffes (99 mmol, 99%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.08 (app-d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (app-dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.96 (s, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[303]

5.2. Ligand- und Komplexsynthesen

Di- μ -Chlorobis[(1,2,5,6- η)-1,5-cyclooctadien]diiridium(I) (168)

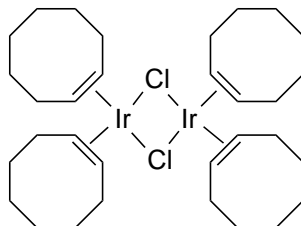


Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[304] In einem Schlenkcolben unter Argon werden 15.3 mL entgastes Wasser, 5.35 mL entgastes *i*PrOH und 2.75 mL (22.1 mmol, 3.21 Äq.) 1,5-Cyclooctadien vorgelegt und 2.50 g IrCl₃ · *x* H₂O (50-56% Ir, 6.89 mmol, 1.00 Äq.)⁹ zugegeben. Die Lösung wird 24 h bei 85 °C erhitzt, wobei ein oranger Feststoff auszufallen beginnt. Die Reaktion wird zur Kristallisation erst im Salz-Eisbad und dann im -18 °C Kühlschrank gekühlt, filtriert und mit wenig eiskalten MeOH gewaschen. Nach Trocknen am HV werden 1.72 g (2.56 mmol, 74%) eines orangeroten Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.24 (d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 2.36 – 2.20 (m, 4H), 1.53 (q, *J* = 7.8 Hz, 4H).

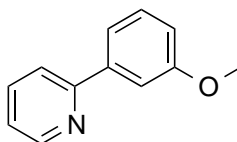
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[304]

⁹Nimmt man 53% Ir als Durchschnitt an, ergibt sich *x* = 3.56

Di- μ -Chloro-Bis(Cycloocten)-Diiridium(I) (169)

Synthese in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.^[305] In einem Schlenk Kolben unter Argon werden 500 mg $\text{IrCl}_3 \cdot x \text{H}_2\text{O}$ (50-56% Ir, 1.38 mmol, 1.00 Äq.) in 5.5 mL entgastem *i*PrOH und 2.0 mL entgastem H_2O vorgelegt und 1.00 mL Cycloocten (7.71 mmol, 5.59 Äq.) zugegeben. Der Kolben wird verschlossen und 4.5 h auf 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird unter Argon in der Glovebox der Überstand vom ausgefallenen orangen Feststoff dekantiert und dieser zweimal mit tiefkaltem MeOH gewaschen. Nach Trocknen am Vakuum werden 234 mg (0.26 mmol, 38%) eines gelb-orangen Feststoffes erhalten. Aus der Mutterlauge kristallisiert eine zweite Fraktion von 26 mg, insgesamt 260 mg (0.29 mmol, 42%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.30 – 2.02 (m, 16H), 1.87 (t, J = 11.6 Hz, 8H), 1.63 (dq, J = 12.4, 3.9 Hz, 8H), 1.56 – 1.16 (m, 16H).

2-(3-Methoxyphenyl)pyridin (95)**Methode A:**^[306]

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 95.2 μL 2-Brompyridin (1.00 mmol, 1.00 Äq.), 179 mg (1.18 mmol, 1.18 Äq.) 3-Methoxyphenylboronsäure sowie 339 mg K_2CO_3 (2.45 mmol, 2.45 Äq.) in einer Mischung aus 1.8 mL H_2O und 1.2 mL DME vorgelegt und 15 min lang durch Durchleiten von Argon entgast. Nach Zugabe von 46.2 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04 mmol, 0.04 Äq.) wird erneut kurz entgast und die Reaktion im geschlossenen Schlenkrohr für 6 h bei 90 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird filtriert, mit EtOAc gewaschen und das Filtrat dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Brine gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach Aufreinigung per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) werden 91 mg (0.49 mmol, 49%) eines farblosen Öls erhalten.

Methode B:^[200]

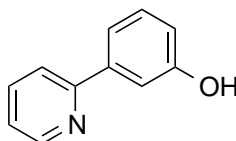
Eine Lösung von 505 μL 2-Brompyridin (5.31 mmol, 1.00 Äq.), 1.21 g 3-Methoxyphenylboronsäure (7.96 mmol, 1.50 Äq.), 17.9 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.08 mmol, 0.015 Äq.) und 3.57 g $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10.6 mmol, 2.00 Äq.) in 54 mL $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ (1:1) wird über Nacht bei 80 °C bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird Brine zugegeben, viermal mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand per Säulenchromatographie aufgereinigt und es werden 854 mg (4.61 mmol, 87%) eines farblosen Öls erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.1

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.72 (app-ddd, $J = 4.8, 1.7, 1.1$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.88 – 7.69 (m, 2H, Ar-*H*), 7.71 – 7.52 (m, 2H, Ar-*H*), 7.41 (app-td, $J = 7.9, 0.4$ Hz, 1H, Ar-*H*), 7.33 – 7.16 (m, 1H, Ar-*H*), 7.00 (app-ddd, $J = 8.2, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, Ar-*H*), 3.92 (s, 3H, OCH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160.24, 157.42, 149.76, 141.05, 136.86, 129.85, 122.37, 120.84, 119.45, 115.24, 112.16, 55.53.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[306]

2-(3-Hydroxyphenyl)pyridin (96)

Isolierung als Hydrobromid:^[306] Eine Lösung von 1.61 g 2-(3-Methoxyphenyl)pyridin (8.69 mmol) in 30 mL 48% HBr (aq.) wird über Nacht bei 120 °C erhitzt und anschließend bei 70 °C am Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Toluol am Rotationsverdampfer coevaporiert und aus 5 mL EtOH umkristallisiert. Es werden 2.04 g (8.07 mmol, 93%) eines hellbraun-roten Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 8.78 (app-dd, $J = 5.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.31 (app-t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.16 (app-d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 – 7.64 (m, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 3H), 7.07 – 6.91 (m, 1H).

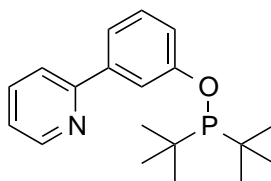
Isolierung als freie Base: Eine Lösung von 91 mg 2-(3-Methoxyphenyl)pyridin (0.49 mmol) in 1.7 mL 48% HBr (aq.) wird 6 h bei 120 °C erhitzt und anschließend bei 40 °C am Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit 2N NaOH (aq.) versetzt, mit ges. NH_4Cl (aq.) wieder neutralisiert und dreimal mit DCM extrahiert.

Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Es werden 49 mg (0.29 mmol, 58%) eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.18 (br s, 1H), 8.60 (app-dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (app-td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (app-d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (app-t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (app-dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.10 (m, 2H), 6.83 (app-dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[306,307]

2-(3-((Di-*tert*-Butylphosphanyl)oxy)phenyl)pyridin (97)



Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[306] In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon wird 680 mg 60% NaH (17.0.0 mmol, 2.20 Äq.) vorgelegt und dreimal mit trockenem Hexan gewaschen. Der Rückstand wird am Vakuum getrocknet und in die Glovebox eingeschleust. 2-(3-Hydroxyphenyl)pyridin-hydrobromid (1.95 g, 7.73 mmol, 1.00 Äq.) wird in 19.5 mL trockenem THF suspendiert und ebenfalls eingeschleust.¹⁰ In der Glovebox wird unter Rühren langsam das NaH zugegeben und gerührt bis die Gasentwicklung beendet ist. Die Suspension wird ausgeschleust, mit 25 mL trockenem THF verdünnt bis sie wieder gut rührbar ist und unter Argon 1.62 mL Di-*tert*-Butylchlorophospin (8.50 mmol, 1.10 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wird bei 100 °C 3h gerührt und nach Abkühlen auf RT am Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit 5x 10 mL Hexan extrahiert, unter Argon über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Zum Entfernen überschüssigen Chlorophosphins wird 1 h bei 70 °C am Vakuum erhitzt und die Reaktion über Nacht am HV getrocknet. Es werden 2.43 g (7.70 mmol, quant. Ausbeute) eines bräunlichen Öls erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 8.56 (app-dt, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.41 (app-d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (app-dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (app-dt, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 7.21 (app-t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (app-td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (app-ddd, J = 7.6, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 11.6 Hz, 18H).

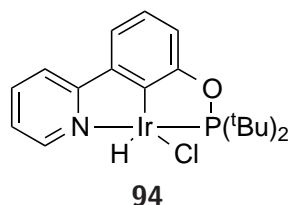
¹³C-NMR (101 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 160.57 (d, J = 9.6 Hz), 156.87, 149.59, 141.16, 135.90, 129.58, 121.70, 119.97, 119.79, 118.76 (d, J = 11.5 Hz), 117.07 (d, J = 10.7 Hz), 35.37 (d, J = 26.6 Hz), 27.16 (d, J = 15.7 Hz).

¹⁰Anstelle des Hydrobromides kann auch das freie Phenol verwendet werden; dann wird bei ansonsten identischer Reaktionsführung 1.10 Äq. NaH benötigt

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 152.44.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[306]

Iridium-Komplex **94**



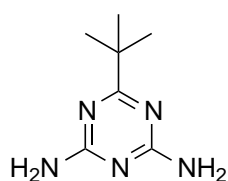
Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[306] In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 376 mg $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (0.56 mmol, 1.00 Äq.) in 17 mL trockenem Toluol gelöst und 3 mL einer Vorratslösung des Liganden **97** (0.40 M in Toluol, 1.20 mmol, 1.07 Äq.) zugegeben. Die zunächst dunkelrote, sich schnell braun verfärbende Lösung wird 10 min mit Wasserstoff gespült, wobei sie sich hellorange verfärbt und unter einem Wasserstoff-Ballon bei 100 °C 18 h über Nacht gerührt. Aus der jetzt dunkelroten Lösung wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt, der Rückstand mit Hexan gewaschen und am Schlenkvakuum und HV getrocknet. Es werden 551 mg (1.01 mmol, 91%) eines dunkelroten Feststoffes erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 9.73 (s, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.52 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 14.5 Hz, 9H), 1.19 (d, J = 14.9 Hz, 9H), -39.56 (br d, J = 21.1 Hz, 1H).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 160.21.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[306]

6-(*tert*-Butyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (**98**)



***tert*-Butylgrignard:** In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 2.67 g Magnesiumspäne (110 mmol, 1.10 Äq.) mit trockenem THF überschichtet, ein Korn Iod und ein kleiner Teil von 11.0 mL *tert*-Butylchlorid (100 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben.

Die Mischung wird leicht erwärmt und gerührt bis die Iodfarbe verschwindet und die Reaktion begonnen hat. Das restliche Chlorid und THF (insgesamt 50 mL) werden über 30 min so zugegeben, dass die Reaktion mäßig siedet und danach 1 h bei 65 °C gerührt. Die Grignardlösung wird mit Salicylaldehydphenylhydrazon titriert und hat eine Konzentration von 0.43 M.^[308]

Kupplung:^[203] In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon werden 7.03 g (38.1 mmol, 1.00 Äq.) Cyanurchlorid und 362 mg CuI (1.90 mmol, 0.05 Äq.) in 25 mL THF suspendiert, auf -20 °C gekühlt und über 40 min 93 mL der *tert*-Butylmagnesiumchlorid-Lösung (40.0 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wird 30 min bei 0 °C gerührt, in 400 ml 25% NH₃ (aq.) gegeben und 19 h auf 60 °C erhitzt. Um Magnesiumsalze aufzulösen wird ges. NH₄Cl (aq.) zugegeben, mit conc. NH₃ (aq.) neutralisiert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und am HV getrocknet. Es werden 4.67 g (27.9 mmol, 73%) eines farblosen Feststoffes erhalten.¹¹

R_f (Hexan/EtOAc 1:2): 0.30

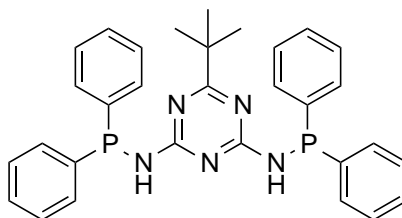
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.02 (br s, 4H, NH₂), 1.26 (s, 9H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 186.23 (Ar-C), 167.38 (Ar-C), 38.56 (C(CH₃)₃), 28.70 (C(CH₃)₃).

EA: Berechnet: C, 50.28, H, 7.84, N, 41.88; Gefunden: C, 50.01, H, 7.80, N, 41.91

Smp.: 168-170 °C (Lit. 169-171 °C)^[204]

6-(*tert*-Butyl)-N²,N⁴-bis(diphenylphosphanyl)-1,3,5-triazin-2,4-diamin (99)



In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon werden 500 mg (2.99 mmol, 1.00 Äq.) 2,4-Diamino-1,3,5-triazin in 20 mL trockenem THF vorgelegt und bei -20 °C (Salz/Eis-Bad) 4.02 mL *n*-BuLi (1.5 M in Hexan, 6.13 mmol, 2.05 Äq.) zugetropft. Die weiße Suspension wird 30 min bei RT gerührt und dann bei -10 °C (gleiches Kältebad) 1.10 mL (5.98 mmol, 2.00 Äq.) Chlorodiphenylphosphin zugegeben. Die klare Lösung wird über Nacht bei RT gerührt und das Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Der leicht gelbe, schaumige Rückstand wird in DCM suspendiert, das meiste LiCl abfiltriert und mit

¹¹Bei Bedarf kann die Verbindung aus DCM umkristallisiert werden.

DCM gewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Es werden 828 mg (1.55 mmol, 52%) eines weißen, kristallinen Feststoffes erhalten.

R_f (Hexan/EtOAc 10:1): 0.20

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.46 – 7.20 (m, 8H), 7.09 – 6.89 (m, 12H), 5.62 (br s, 2H), 1.41 (s, 9H).

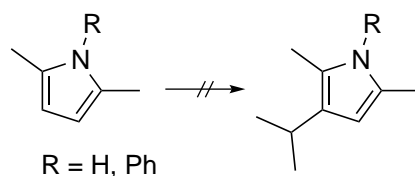
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 185.93, 168.23, 139.58 (d, $J = 16.1$ Hz), 131.59 (d, $J = 22.1$ Hz), 128.90, 128.39 (d, $J = 6.6$ Hz), 38.93, 28.65.

$^{31}\text{P-NMR}$ (203 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 28.45 (br s).

HRMS (EI): Berechnet: 535.2049; Gefunden: 535.2052

5.3. Screening

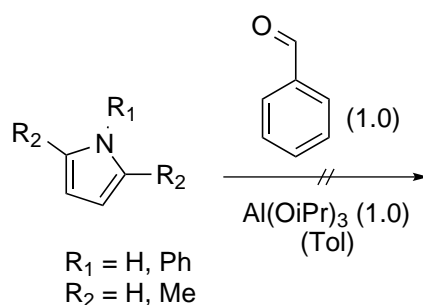
Versuche zur Isopropylierung



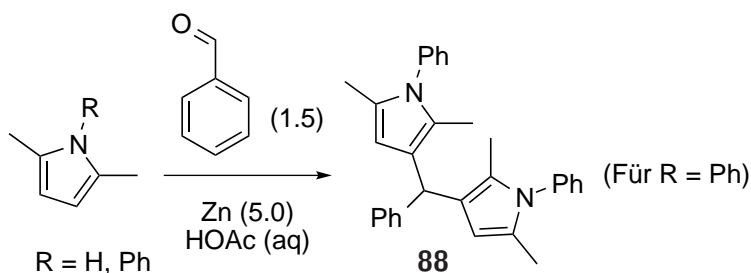
A) 2,5-Dimethylpyrrol (51 μL , 0.50 mmol, 1.00 \AA q.) bzw. *N*-Phenyl-2,5-Dimethylpyrrol (85 mg, 0.50 mmol, 1.00 \AA q.), 4.6 mg Benzophenon (2.50 μmol , 0.05 \AA q.) und 56 mg KO^tBu (0.50 mmol, 1.00 \AA q.) werden in einem Head-Space-Vial in 0.5 mL $^i\text{PrOH}$ gelöst, das Vial verschlossen und 20 h auf 80 $^\circ\text{C}$ erhitzt. NMR-Analyse zeigt in beiden Reaktionen keinen Umsatz.

B) 2,5-Dimethylpyrrol (51 μL , 0.50 mmol, 1.00 \AA q.) bzw. *N*-Phenyl-2,5-Dimethylpyrrol (85 mg, 0.50 mmol, 1.00 \AA q.), 4.6 mg Benzophenon (2.50 μmol , 0.05 \AA q.) und 102 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.50 mmol, 1.00 \AA q.) werden in einem Head-Space-Vial in 0.5 mL Toluol gelöst, das Vial verschlossen und 20 h auf 105 $^\circ\text{C}$ erhitzt. NMR-Analyse zeigt in beiden Reaktionen keinen Umsatz.

Versuche zur Alkylierung mit Benzaldehyd

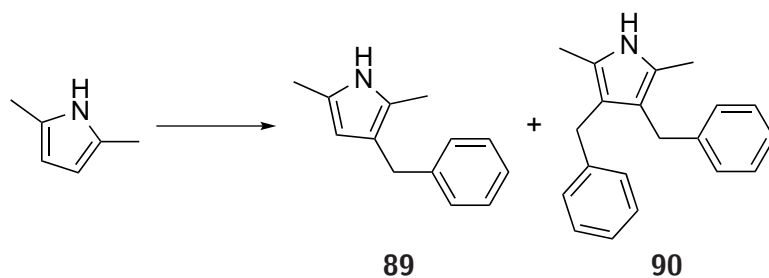


2,5-Dimethylpyrrol (25 μL , 0.25 mmol, 1.00 Äq.), *N*-Phenyl-2,5-Dimethylpyrrol (42 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äq.), Pyrrol (17 μL , 0.25 mmol, 1.00 Äq.) und *N*-Phenylpyrrol (36 mg, 0.25 mmol, 1.00 Äq.) werden jeweils mit 26 μL Benzaldehyd (0.25 mmol, 1.00 Äq.) und 51 mg $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.25 mmol, 1.00 Äq.) in 1 mL Toluol in ein Head-Space-Vial gegeben, der Vial verschlossen und über Nacht auf 100 °C erhitzt. NMR-Analyse zeigt in allen vier Reaktionen nur Reduktion von Benzaldehyd zu Benzylalkohol.



Zu einer Lösung von 31 μL Benzaldehyd (0.30 mmol, 1.50 Äq.) in 1 mL H_2O werden 2,5-Dimethylpyrrol (20 μL , 0.20 mmol, 1.00 Äq.) bzw. *N*-Phenyl-2,5-Dimethylpyrrol (34 mg, 0.20 mmol, 1.00 Äq.), 1 mL Eisessig und 65 mg Zinkstaub (1.00 mmol, 5.00 Äq.) gegeben und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit NaHCO_3 (aq.) neutralisiert, mit etwas Wasser verdünnt und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird per NMR analysiert. In der Reaktion mit Dimethylpyrrol wird eine komplexe Mischung erhalten, die weder Aldehyd noch Edukt-Pyrrol enthält. Die Reaktion mit Phenyl-Dimethylpyrrol wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 30:1) aufgereinigt und es wird eine sehr geringe Menge des Kondensationsproduktes **88** erhalten.

Versuche zur Alkylierung mit KOH/Alkoholen



In ein verschlossenes Schlenkrohr oder Mikrowellengefäß werden das jeweilige Pyrrol, KOH, Benzylalkohol und der jeweilige Katalysator sowie, falls verwendet, 2 mL des jeweiligen Lösungsmittels gegeben, für die angegebene Zeit 1 h (im Mikrowellenreaktor) auf die angegebene Temperatur erhitzt und per NMR analysiert. Für q NMR werden 20 μ L (0.19 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben. Reaktionen mit Pd/C werden zuvor über Celite filtriert und mit EtOAc gewaschen. Die Versuche sind in Tabelle 57 aufgeführt.

Nach der gleichen Vorschrift werden die in Tabelle 58 aufgeführten Versuche mit Isoamylalkohol bzw. 1,4-Butandiol durchgeführt.

Tabelle 57. – Versuche zur Alkylierung von Dimethylpyrrol mit KOH/Benzylalkohol

| Nr | Pyrrol | KOH | BnOH | Kat. | Ligand/Kokat. | Lsm. | T [°C] | t [h] | Analytik |
|----|---|---|------------------------------------|--|--|---|-----------|----------|--|
| 1 | 2,5-Dimethyl- | 51.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 36.0 mg, 0.65 mmol, 1.30 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | - | - | 150 | 18 | Eduktpyrrol, Benzylalkohol, Pyrrol 89 und 90 ca. 1:1 |
| 2 | 2,5-Dimethyl- | 51.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 36.0 mg, 0.65 mmol, 1.30 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | - | Xylol | 150 | 18 | Eduktpyrrol, Benzylalkohol, Pyrrol 89 , Spuren von 90 |
| 3 | <i>N</i> -Phenyl-2,5- dimethylpyrrol | 86 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 36.0 mg, 0.65 mmol, 1.30 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | - | - | 150 | 18 | Kein Reaktion |
| 4 | <i>N</i> -Phenyl-2,5- dimethylpyrrol | 86 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 36.0 mg, 0.65 mmol, 1.30 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | - | Xylol | 150 | 18 | Keine Reaktion |
| 5 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 11.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 312 μ L, 3.00 mmol, 3.00 Äq. | [Ir(cod)Cl] ₂ 19.9 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | - | 110 | 19 | 10% Benzaldehyd 63% Edukt 4% 89 |
| 6 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 11.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 312 μ L, 3.00 mmol, 3.00 Äq. | [Rh(cod)Cl] ₂ 12.3 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | - | 110 | 19 | 4% Benzaldehyd 61% Edukt 1% 89 |
| 7 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 11.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 312 μ L, 3.00 mmol, 3.00 Äq. | Ru(cod)Cl ₂ 14.0 mg, 0.05 mmol, 0.05 Äq. | - | 110 | 19 | 4% Benzaldehyd 58% Edukt 4% 89 |
| 8 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 11.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 312 μ L, 3.00 mmol, 3.00 Äq. | Pd/C 5 mg | - | 110 | 19 | 11% Benzaldehyd 7% Edukt 70% 89 , 12% 90 |
| 9 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 11.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 312 μ L, 3.00 mmol, 3.00 Äq. | Ru(cod)Cl ₂ 31 mg, 0.05 mmol, 0.05 Äq. | <i>rac</i> -BINAP 0.05 mmol, 0.05 Äq. | 110 | 18 | 2% Benzaldehyd 62% Edukt <1% 89 |
| 10 | <i>N</i> -Phenyl-2,5- dimethylpyrrol | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 11.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 312 μ L, 3.00 mmol, 3.00 Äq. | Pd/C 5 mg | - | 110 | 18 | 100% Edukt 80% Benzaldehyd |
| 11 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | Ru(cod)Cl 7.0 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | >99% Edukt 25% Benzaldehyd 1.96 Äq. Benzylalkohol |

Tabelle 57. – Versuche zur Alkylierung von Dimethylpyrrol mit KOH/Benzylalkohol (fortg.)

| Nr | Pyrrrol | KOH | BnOH | Kat. | Ligand/Kokat. | Lsm. | T [°C] | t [h] | Analytik | |
|----|---------------|---|-----------------------------------|--|--|--|-----------|----------|----------|--|
| 12 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | Ru(cod)Cl 7.0 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | <i>rac</i> -BINAP 15.6 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | Kein Edukt 36% Benzaldehyd 3% 89 |
| 13 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ 7.7 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | - | - | MW 250 | 0.5 | 74% Benzaldehyd 2.00 Äq. Benzylalkohol 2-3% 89 |
| 14 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ 7.7 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | <i>rac</i> -BINAP 15.6 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | >99% Edukt, 37% Benzaldehyd, 2.15 Äq. Benzylalkohol |
| 15 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | - | 2 mL | Ru(cod)Cl 7.0 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | Benzophenon 18 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | 1-2% Edukt 49% Benzaldehyd 24% 90 |
| 16 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | - | 2 mL | Ru(cod)Cl 7.0 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ 20 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | Kein Edukt 36% Benzaldehyd 10% 89 , 11% 90 |
| 17 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 2 ml | Ru(cod)Cl 7.0 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ 20 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | 86% Edukt 99% Benzaldehyd Keine Produkte |
| 18 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | - | 2 mL | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ 7.7 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | Benzophenon 18 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | 10-11% Edukt 1.01 Äq. Benzaldehyd 47% 90 |
| 19 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | - | 2 mL | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ 7.7 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ 20 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | Kein Edukt 30% Benzaldehyd 9-13% 89 , 23% 90 |
| 20 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 2 ml | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ 7.7 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | Al(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ 20 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | 86% Edukt 60% Benzaldehyd Keine Produkte |
| 21 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | - | 2 ml | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ 7.7 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | - | - | MW 250 | 0.5 | 11% Edukt 1.01 Äq. Benzaldehyd 38% 90 |
| 22 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 2 ml | [Ru(<i>p</i> -Cymol)Cl ₂] ₂ 7.7 mg, 25 μ mol, 0.05 Äq. | Benzophenon 18 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | - | MW 250 | 0.5 | 76% Edukt 1.85 Äq. Benzaldehyd 7% 89 |

Tabelle 57. – Versuche zur Alkylierung von Dimethylpyrrol mit KOH/Benzylalkohol (fortg.)

| Nr | Pyrrol | KOH | BnOH | Kat. | Ligand/Kokat. | Lsm. | T [°C] | t [h] | Analytik |
|----|---------------|---|------------------------------------|--|---------------|------|-----------|----------|--|
| 23 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 36 mg, 0.65 mmol, 1.30 Äq. | 156 μ L, 1.50 mmol, 3.00 Äq. | - | - | 200 | 17.5 | 31% Edukt 36% 89 , 15% 90 |
| 24 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 13.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 2 mL | Pd/C 5 mg | - | 130 | 16 | 4% Edukt 18% Benzaldehyd 30% 89 , 1% 90 |
| 25 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 13.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 2 mL | Pd/C 5 mg | - | 150 | 16 | 8% Edukt 30% Benzaldehyd 31% 89 , 2% 90 |
| 26 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 13.2 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq. | 2 mL | Pd/C 5 mg | - | 110 | 19 | 3% Edukt <1% Benzaldehyd 29% 89 , 2% 90 |
| 27 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 33.0 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq. | 2 mL | Pd/C 5 mg | - | 110 | 19 | 2% Edukt <1% Benzaldehyd 34% 89 , 3% 90 |
| 28 | 2,5-Dimethyl- | 101 μ L, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 66.0 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq. | 2 mL | Pd/C 5 mg | - | 110 | 19 | 11% Edukt <1% Benzaldehyd 27% 89 , 2% 90 |

Tabelle 58. – Versuche zur Alkylierung von Dimethylpyrrol mit KOH/Alkanolen

| Nr | Pyrrrol | KOH | Alkohol | Kat. [°C] | T [h] | t | Analytik | |
|----|---------------|---|-----------------------------------|--|----------|-----|----------|---------------------------------------|
| 1 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | Isoamylalkohol 163 μ L, 1.50 mmol, 5 mg | Pd/C | 110 | 16.5 | 50% Edukt kein erkennbares Produkt |
| 2 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 1,4-Butadiol 44 μ L 0.50 mmol, 1.00 Äq. | Pd/C | 110 | 16.5 | 69% Edukt kein erkennbares Produkt |
| 3 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 1,4-Butadiol 133 μ L 1.50 mmol, 3.00 Äq. | Pd/C | 110 | 16.5 | 69% Edukt kein erkennbares Produkt |
| 4 | 2,5-Dimethyl- | 56.0 μ L, 0.50 mmol, 1.00 Äq. | 5.6 mg, 0.10 mmol, 0.20 Äq. | 1,4-Butadiol 133 μ L 1.50 mmol, 3.00 Äq. | Pd/C | 140 | 16.5 | 69% Edukt kein erkennbares Produkt |

Basen-Screening für die Alkylierung von Pyrrolen mit Benzylalkohol

2,5-Dimethylpyrrol (101 μL , 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und die jeweilige Base werden in 2 mL Benzylalkohol in ein Mikrowellengefäß gegeben und 1 h auf 250 °C erhitzt. Die Reaktion wird mit Et₂O verdünnt, mit Wasser und Brine gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in CDCl₃ gelöst, 20 μL (0.19 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein ^qNMR aufgenommen. Die Experimente sind in Tabelle 59 aufgeführt.

Tabelle 59. – Basen-Screening zur Pyrrol-Alkylierung mit Benzylalkohol

| Nr. | Base | Analytik |
|-----------------|--|---|
| 1 | KO ^t Bu 224 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | Kein Edukt, 8% Benzaldehyd, 31% 89 , 54% 90 |
| 2 | NaH (60%) 81.3 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | 2% Edukt 2% Benzaldehyd 51% 89 , 19% 90 |
| 3 | KO ^t Bu 56.1 mg (0.50 mmol, 0.50 Äq.) | 2% Edukt, 5% Benzaldehyd, 60% 89 , 20% 90 |
| 4 | KO ^t Bu 112 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | Kein Edukt, 4% Benzaldehyd, 40% 89 , 40% 90 |
| 5 ^a | KO ^t Bu 449 mg (4.00 mmol, 4.00 Äq.) | Kein Edukt, 2% Benzaldehyd, 8% 89 , 60% 90 |
| 6 ^b | KO ^t Bu 561 mg (5.00 mmol, 5.00 Äq.) | Kein Edukt, 3% Benzaldehyd, 14% 89 , 49% 90 |
| 7 | KOH 132 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | Kein Edukt, 5% Benzaldehyd, 36% 89 , 18% 90 |
| 8 | NaOH 80 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | 4% Edukt, 4% Benzaldehyd, 52% 89 , 10% 90 |
| 9 | LiOH 47.9 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | 44% Edukt, 1% Benzaldehyd, 15% 89 , kein 90 |
| 10 | Li 15.3 mg (2.20 mmol, 2.20 Äq.) ^c | 32% Edukt, 1% Benzaldehyd, 27% 89 , kein 90 |
| 11 ^d | NaH (60%) 163 mg (4.00 mmol, 2.00 Äq.) | 15% Edukt, 1% Benzaldehyd, 50% 89 , 4% 90 |
| 12 | Na 23.0 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) ^e | 39% Edukt, 1% Benzaldehyd, 11% 89 , kein 90 |
| 13 ^f | KO ^t Bu 112 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | Kein Edukt, 4% Benzaldehyd, 23% 89 , 18% 90 |
| 14 ^g | KO ^t Bu 112 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | 10% Edukt, 5% Benzaldehyd, 37% 89 , 39% 90 |

^aDruck steigt zu stark an; Temperatur automatisch ab 24 min auf 205 °C bei 60 min abgesenkt

^b210 °C Reaktionstemperatur

^cLi in Benzylalkohol gegeben, bei 70 °C bis zur vollständigen Auflösung gerührt

^d202 μL Pyrrol (2.00 mmol) und 4 mL Benzylalkohol; 30 min Reaktionszeit

^eNa in Benzylalkohol bis zur vollständigen Auflösung gerührt

^f40.9 mg Al(OⁱPr)₃ (0.20 mmol, 0.20 Äq.) als Additiv

^g36.4 mg Benzophenon (0.20 mmol, 0.20 Äq.) als Additiv

Lösungsmittel-Screening für die Alkylierung von Pyrrolen mit Benzylalkohol

2,5-Dimethylpyrrol (101 μL , 1.00 mmol, 1.00 Äq.), KO^tBu und Benzylalkohol werden in ein Mikrowellengefäß in 2 mL des jeweiligen Lösungsmittels gegeben und 1 h im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt. Die Reaktion wird mit Et_2O verdünnt, mit Wasser und Brine gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in CDCl_3 gelöst, 20 μL (0.19 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein $q\text{NMR}$ aufgenommen. Die Experimente sind in Tabelle 60 aufgeführt.

Tabelle 60. – Lösungsmittel-Screening zur Pyrrol-Alkylierung mit Benzylalkohol

| Nr. | KO^tBu | BnOH | Lsm. | Analytik |
|----------------|------------------------------|---|------------|--|
| 1 | 224 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | 156 μL (1.50 mmol, 1.50 Äq.) | Diglyme | 55% Edukt 2% Benzaldehyd 5% 89 , <5% 90 |
| 2 | 224 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | 156 μL (1.50 mmol, 1.50 Äq.) | Toluol | 43% Edukt 1% Benzaldehyd 10% 89 , 1% 90 |
| 3 | 224 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | 156 μL (1.50 mmol, 1.50 Äq.) | 1,4-Dioxan | 69% Edukt Kein Benzaldehyd 4% 89 , kein 90 |
| 4 ^a | 562 mg (5.00 mmol, 5.00 Äq.) | 520 μL (5.00 mmol, 5.00 Äq.) | Diglyme | 11% Edukt Kein Benzaldehyd 4% 89 , ? 90 |
| 5 ^b | 562 mg (5.00 mmol, 5.00 Äq.) | 520 μL (5.00 mmol, 5.00 Äq.) | Toluol | 32% Edukt Kein Benzaldehyd 26% 89 , 1% 90 |

^aDruck steigt zu stark an; Temperatur automatisch auf 135 °C abgesenkt

^bDruck steigt zu stark an; Temperatur automatisch bis 22 min auf 174 °C abgesenkt, dann Reaktion beendet

Screening weiterer Parameter

2,5-Dimethylpyrrol (101 μL , 1.00 mmol, 1.00 Äq.), KO^tBu und Benzylalkohol werden in ein Mikrowellengefäß in 2 mL Toluol gegeben und 1 h im Mikrowellenreaktor auf 250 °C erhitzt. Die Reaktion wird mit Et_2O verdünnt (Nr. 1-4) bzw. mit ges. NH_4Cl (aq.) versetzt und mit Et_2O extrahiert (Nr. 5-9), mit Wasser und Brine gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in CDCl_3 gelöst, 20 μL (0.19 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein $q\text{NMR}$ aufgenommen. Die Experimente sind in Tabelle 61 aufgeführt.

Tabelle 61. – Screening weiterer Parameter zur Pyrrol-Alkylierung mit Benzylalkohol

| Nr. | KO^tBu | BnOH | Analytik |
|----------------|------------------------------|---|---|
| 1 | 112 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | 416 μL (4.00 mmol, 4.00 Äq.) | 46% Edukt 1% Benzaldehyd 30% 89 , kein 90 |
| 2 | 112 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | 624 μL (6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 14% Edukt 2% Benzaldehyd 58% 89 , 7% 90 |
| 3 | 112 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | 832 μL (8.00 mmol, 8.00 Äq.) | 5% Edukt 3% Benzaldehyd 59% 89 , 13% 90 |
| 4 | 112 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | 1.04 mL (10.0 mmol, 10.0 Äq.) | 2% Edukt 3% Benzaldehyd 54% 89 , 17% 90 |
| 5 | 224 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | 620 μL (6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 24% Edukt 42% 89 , 2% 90 |
| 6 | 112 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | 620 μL (6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 4% Edukt 33% 89 , 6% 90 |
| 7 | 448 mg (4.00 mmol, 4.00 Äq.) | 647 μL (6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 1% Edukt 58% 89 , 19% 90 |
| 8 ^a | 448 mg (4.00 mmol, 4.00 Äq.) | 647 μL (6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 1% Edukt 64% 89 , 15% 90 |
| 9 ^b | 448 mg (4.00 mmol, 4.00 Äq.) | 647 μL (6.00 mmol, 6.00 Äq.) | Kein Edukt 61% 89 , 19% 90 |

^aSofort aufgearbeitet^bNach 24 h aufgearbeitet

Weitere Versuche zur Alkylierung von Pyrrolen mit Alkanolen

2,5-Dimethylpyrrol (101 μL , 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und die jeweilige Base werden in ein Mikrowellengefäß in 2 mL des Alkohols gegeben und 1 h im Mikrowellenreaktor auf die jeweilige Temperatur erhitzt. Die Reaktion wird mit Et_2O verdünnt, mit Wasser und Brine gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in CDCl_3 gelöst, 20 μL (0.19 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein $q\text{NMR}$ aufgenommen. Die Experimente sind in Tabelle 62 aufgeführt.

Tabelle 62. – Weitere Versuche zur Pyrrol-Alkylierung mit Alkylalkoholen

| Nr. | Base | Alkohol | T [$^{\circ}\text{C}$] | Analytik |
|----------------|---|----------------------|--------------------------|---|
| 1 | KO^tBu 224 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | $i\text{PrOH}$ | 250 | 1% Einfach Alkyliert ^[309] , 50% Edukt |
| 2 | NaH (60%) 81.3 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | $i\text{PrOH}$ | 250 | Keine erkennbaren Produkte, 50% Edukt |
| 3 ^a | NaOBu (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | BuOH | 250 | 36% Einfach Alkyliert, 17% Edukt |
| 4 ^b | NaOBu (4.00 mmol, 4.00 Äq.) | BuOH (4 mL) | 250 | 42% Einfach Alkyliert, 26% Edukt |
| 5 | $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ (40% aq.) 649 μL (1.00 mmol, 1.00 Äq.) | BuOH | 200 | Keine erkennbaren Produkte, 53% Edukt |
| 6 | $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ (40% aq.) 1.30 mL (2.00 mmol, 2.00 Äq.) | BuOH | 200 | Keine erkennbaren Produkte, ca. 100% Edukt |
| 7 | $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$ (40% aq.) 2.59 mL (4.00 mmol, 4.00 Äq.) | BuOH | 200 | Keine erkennbaren Produkte, 42% Edukt |

^a260 mg (11.0 mmol) Na unter Argon in 10 mL BuOH aufgelöst; 2 mL der Lösung verwendet

^b260 mg (11.0 mmol) Na unter Argon in 10 mL BuOH aufgelöst; 4 mL der Lösung verwendet

Versuche mit substituierten Benzylalkoholen

In ein Mikrowellengefäß werden in 2 mL Toluol 2,5-Dimethylpyrrol (101 μL , 1.00 mmol, 1.00 Äq.), 449 mg KO^tBu (4.00 mmol, 4.00 Äq.) und 6 Äq. des entsprechenden Benzylalkohols gegeben und für 1 h im Mikrowellenreaktor auf die angegebene Temperatur erhitzt. Die Reaktion wird mit ges. NH_4Cl (aq.) versetzt und mit Et_2O extrahiert, mit Wasser und Brine gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in CDCl_3 , C_6D_6 oder $\text{DMSO}-d_6$ gelöst, 20 μL (0.19 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan (alle Lsm.) oder 15-20 mg Fumarsäure (DMSO) als interner Standard zugegeben und ein $q\text{NMR}$ aufgenommen. Die Experimente sind in Tabelle 63 aufgeführt.

Tabelle 63. – Screening verschiedener Benzylalkohole in der Pyrrolalkylierung

| Nr. | Benzylalkohol | T [$^{\circ}\text{C}$] | Analytik |
|-----------------|--|--------------------------|--|
| 1 | 1-Naphthylmethanol (949 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | 46% Edukt; Nach 2x Säulenchromatographie (1. H/E 40:1; 2. Pentan) 91 mg (0.78 mmol, 78%) 1-Methylnaphthalin isoliert |
| 2 | 1-Naphthylmethanol (949 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 230 | 21% 1x-Alkyliert, 67% Edukt |
| 3 | 1-Naphthylmethanol (949 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 210 | 22% 1x-Alkyliert, 14% 2x-Alkyliert, 50% Edukt |
| 4 ^a | 1-Naphthylmethanol (949 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | 14% 1x-Alkyliert, 8% 2x-Alkyliert, 60% Edukt |
| 5 ^a | 1-Naphthylmethanol (949 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 230 | 8% 1x-Alkyliert, 3% 2x-Alkyliert, 70% Edukt |
| 6 ^a | 1-Naphthylmethanol (949 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 210 | 18% 1x-Alkyliert, 10% 2x-Alkyliert, 40% Edukt |
| 7 | 4-Chlor- (856 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | 14% 1x-Alkyliert, 35% Edukt |
| 8 | 3-Chlor- (704 μL , 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | 15% 1x-Alkyliert, 43% Edukt |
| 9 ^b | 4-Hydroxy- (745 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | 95% Edukt |
| 10 ^c | 3-Hydroxy- (745 mg, 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | Keine erkennbaren Produkte, 50% Edukt |
| 11 | 4-Methoxy- (747 μL , 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | Nach Säulenchromatographie (H/E 20:1) 120 mg 1-Methoxy-4-(methoxymethyl)benzol isoliert |
| 12 | 3-Methoxy- (746 μL , 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | 50% Edukt; nach Säulenchromatographie (H/E 10:1) 66 mg 3-(Methoxymethyl)phenol isoliert |
| 13 ^d | 4-Methoxy- (747 μL , 6.00 mmol, 6.00 Äq.) | 250 | 4-Methoxybenzylalkohol und 1-Methoxy-4-(methoxymethyl)benzol im Verhältnis ca. 1:2 |

^a224 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) KO^tBu

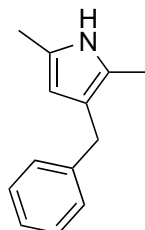
^bDruck steigt zu stark an, Reaktion nach 1.5 min automatisch abgebrochen

^cDruck steigt zu stark an, ab 34 min Temperatur automatisch gesenkt

^dOhne Pyrrol

5.4. Charakterisierung der Produkte

3-Benzyl-2,5-dimethyl-1H-pyrrol (**89**)



Die Reaktion aus Tabelle 57, Eintrag 8 wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 20:1) aufgereinigt und es werden 22 mg eines Gemisches aus **89** und **90** im Verhältnis 1:0.15 erhalten, das per NMR-analysiert wird.

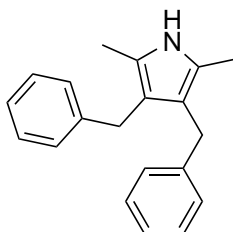
Eine Reaktion nach Vorschrift aus Tabelle 57, Eintrag 26 mit 505 μL Dimethylpyrrol (5.00 mmol, 1.00 Äq.), 1.56 mL Benzylalkohol (15.0 mmol, 3.00 Äq.), 56 mg KOH (0.85 mmol, 0.17 Äq.) und 25 mg Pd/C wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Das über Nacht im Kühlschrank auskristallisierende Produkt wird in EtOAc gelöst, mit Hexan gefällt, über Nacht im Kühlschrank ausfallen gelassen, abfiltriert und mit Hexan gewaschen. Es werden 7.6 mg (0.04 mmol, 1%) erhalten, von den ein HRMS gemessen wird.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)¹²: δ (ppm) = 7.39 (br s, 1H), 7.33 – 6.98 (m, 5H), 5.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 142.72, 128.41, 128.25, 125.46, 125.14, 122.12, 118.08, 107.09, 32.29, 13.00, 11.08.

HRMS (EI): Berechnet: 185.1199; Gefunden: 185.1199.

3,4-Dibenzyl-2,5-dimethyl-1H-pyrrol (**90**)



¹²Von der Verbindung konnten nur NMR-Spektren als Gemisch mit dem zweifach alkylierten Pyrrol **90** aufgenommen werden; da dieses aber sauber isoliert und charakterisiert wurde, ließen sich die jeweiligen Peaks von **89** eindeutig zuordnen.

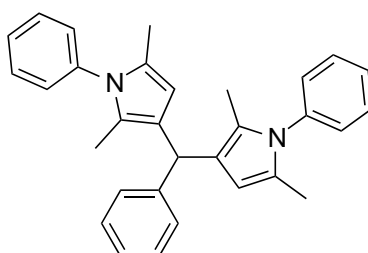
Die Reaktion aus Tabelle 59, Eintrag 6 wird per Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Das über Nacht im Kühlschrank auskristallisierende Produkt wird am HV getrocknet und per NMR und HRMS analysiert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.39 (br s, 1H), 7.33 – 6.98 (m, 10H), 3.62 (s, 4H), 2.12 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 142.48, 128.37, 128.21, 125.42, 122.16, 117.16, 30.64, 11.51.

HRMS (EI): Berechnet: 275.1669; Gefunden: 275.1667.

3,3'-(Phenylmethylen)bis(2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol) (88)

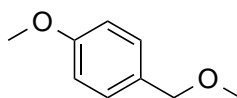


$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 7.43 (app-dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 4H), 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.17 (m, 6H), 7.15 (app-d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.94 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 147.13, 139.35, 128.80, 128.47, 128.37, 127.91, 127.16, 125.14, 124.16, 122.57, 107.14, 40.42, 13.20, 11.08.

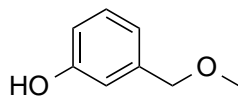
HRMS (EI): Berechnet: 430.2387; Gefunden: 430.2404.

1-Methoxy-4-(methoxymethyl)benzol (92)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

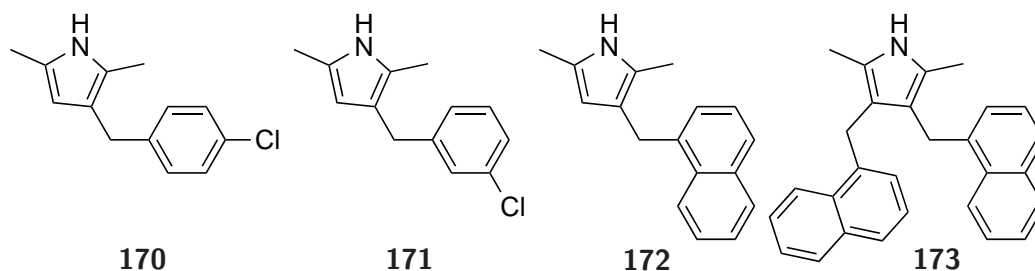
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 158.88, 130.36, 129.39, 113.78, 73.46, 57.31, 55.22.

3-(Methoxymethyl)phenol (**93**)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-*d*6): δ (ppm) = 9.35 (s, 1H), 7.12 (app-t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (app-dd, $J = 4.6, 2.7$ Hz, 2H), 6.68 – 6.64 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.26 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*6): δ (ppm) = 157.30, 139.71, 129.16, 117.93, 114.28, 114.17, 73.54, 57.39.

Weitere Produkte



Die alkylierten Pyrrole **170**, **171**, **172** und **173** konnten bisher nicht isoliert/charakterisiert werden und sind auch nicht in der Literatur beschrieben worden. Da davon auszugehen ist, dass die Methyl-, Pyrrol- und benzylichen Wasserstoffe im NMR-Spektrum ähnliche chemische Verschiebungen wie die des unsubstituierten Benzyl-Pyrrol **89** besitzen, wurde davon ausgegangen, dass ihnen die folgenden Peaks der $q\text{NMRs}$ der Reaktionen zuzuordnen sind. Diese würden jeweils sowohl von ihren chemischen Verschiebungen als auch ihren Integralverhältnissen zueinander zu den alkylierten Pyrrolen passen.

170 (C_6D_6): 5.63 ppm (d, 1H), 3.57 ppm (s, 2H), 1.89 ppm (s, 3H), 1.79 ppm (s, 3H)

171 (C_6D_6): 5.52 ppm (d, 1H), 3.48 ppm (s, 2H), 1.82 ppm (s, 3H), 1.73 ppm (s, 3H)

172 (DMSO-*d*6): 5.32 ppm (d, 1H), 4.19 ppm (s, 2H), 2.03 ppm (s, 3H), 2.14 ppm (s, 3H)

173 (DMSO-*d*6): 4.03 ppm (s, 4H)

5.5. Alkylierung mit Iridium-Pincer-Komplexen

Katalyse mit Iridium-Komplex **94**

In einem Head-Space-Vial werden 224 mg KO^tBu (2.00 mmol, 2.00 Äq.) vorgelegt, 1 mL trockenes Toluol über Aluminiumoxid dazufiltriert und unter Argon 10.8 mg Iridium-Komplex **94** (0.02 mmol, 0.02 Äq.) zugegeben und das Vial mit einem Septum verschlossen. Nach weiterer Zugabe von 1.04 mL Benzylalkohol (10.0 mmol, 10.0 Äq.) und 122 μ L 2,5-Dimethylpyrrol (1.00 mmol, 1.00 Äq.) wird die Reaktion für 17 h auf 110 °C erhitzt. Das auf RT abgekühlte Gemisch wird in Et₂O aufgenommen, mit ges. NH₄Cl (aq.), Wasser und Brine gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in CDCl₃ gelöst, 20 μ L (0.19 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen. Es werden 33% des einfach alkylierten Pyrrols **89** detektiert.

Bei Durchführung der Reaktion mit 168 mg KO^tBu (1.50 mmol, 1.50 Äq.), 2.7 mg Iridium-Komplex **94** (0.005 mmol, 0.005 Äq.), 103 μ L Benzylalkohol (1.00 mmol, 1.00 Äq.) sowie einer Reaktionstemperatur von 60 °C wird kein Umsatz beobachtet.

Bei Durchführung der Reaktion unter ansonsten identischen Bedingungen mit 10 mg eines Gemisches aus Iridium-Komplex **94** und weiteren, nicht näher identifizierten, Ir-Komplexen¹³ werden 20% des einfach alkylierten Pyrrols **89** sowie 76% 2,5-Dimethylpyrrol erhalten.

In situ-Katalyse mit [Ir(cod)Cl]₂/Pincer-Ligand **99**

Der Ligand **99** (20.0 mg, 0.04 mmol, 1.05 Äq.) sowie [Ir(cod)Cl]₂ (11.3 mg, 0.02 mmol, 1.00 Äq.) werden in einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon in 0.5 mL Toluol gelöst und 18 h auf 50 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der gelbe Feststoff unter Argon in C₆D₆ gelöst und per NMR analysiert. Im ³¹P-NMR sind ein Hauptpeak bei 52.3 ppm sowie eine große Zahl kleinerer Peaks zu sehen.¹⁴

Das NMR-Sample wird in ein ausgeheiztes Schlenkrohr unter Argon überführt, das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand in 1 mL trockenem Toluol suspendiert. Dazu werden 1.04 mL Benzylalkohol (10.0 mmol, 10.0 Äq.), 224 mg KO^tBu (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und 122 μ L 2,5-Dimethylpyrrol (1.00 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und 20 h auf 110 °C erhitzt. Das auf RT abgekühlte Gemisch wird in Et₂O aufgenommen, mit ges. NH₄Cl (aq.), Wasser und Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in CDCl₃ gelöst, 20 μ L (0.19 mmol) 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard zugegeben und ein *q*NMR aufgenommen. Es werden 41% des einfach alkylierten Pyrrols **89** sowie 38% 2,5-Dimethylpyrrol detektiert.

¹³Aus einer nicht erfolgreichen Synthese von **94**

¹⁴Bei Durchführung der Reaktion in THF statt Toluol ist ebenfalls das Hauptprodukt bei 52.3 ppm, aber deutlich weniger Nebenprodukte/Verunreinigungen zu erkennen.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| aq. | wässrig (aqueous) |
| Ar | Aryl |
| Atm. | Atmosphäre |
| Ausb. | Ausbeute |
| Bed. | Bedingungen |
| bez. | bezogen |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| BINOL | 1,1'-Bi-2-naphthol |
| ca. | circa |
| COD | 1,5-Cyclooctadien |
| COE | Cycloocten |
| Cy | Cyclohexyl |
| d.h. | das heißt |
| dba | Dibenzylidenacetone |
| DBU | Diazabicycloundecen |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimid |
| DCM | Dichlormethan |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DME | 1,2-Dimethoxyethan |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| EA | Elementaranalyse |
| EI | Elektronenstoßionisation |
| fort. | fortgesetzt |
| ges. | gesättigt |
| Gew. | Gewicht |
| HAT | Hydrogen Autotransfer |
| HRMS | Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution mass spectrometry) |
| HV | Hochvakuum |
| i.e. | <i>id est</i> – das heißt |

| | |
|----------------|---|
| insb. | insbesondere |
| int. | intern |
| Kat. | Katalysator |
| kat. | katalytisch |
| Konz. | Konzentration |
| konz. | konzentriert |
| Lit. | Literatur |
| Lsm. | Lösungsmittel |
| MeOBinaCox ... | (<i>S</i>)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure |
| n.d. | Nicht bestimmt |
| NMP | <i>N</i> -Methylpyrrolidon |
| Nr. | Nummer |
| PivOH | Pivalinsäure |
| PPTS | Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat |
| qNMR | Quantitative Kernresonanzspektroskopie (quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy) |
| quant. | quantitativ |
| Rac. | Racemisch |
| RT | Raumtemperatur |
| Sdp. | Siedepunkt |
| Smp. | Schmelzpunkt |
| Std. | Standard |
| Tf | Triflyl/Trifluoromethansulfonyl |
| TFA | Trifluoressigsäure (trifluoroacetic acid) |
| THF | Tetrahydrofuran |
| Ts-DPEN | Tosyl-Diphenylethylendiamin |
| vgl. | vergleiche |
| vollst. | vollständig |
| Äq. | Äquivalente |

Literaturverzeichnis

- [1] “Ei-ichi Negishi - Nobel Lecture: Magical Power of Transition Metals: Past, Present, and Future”. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/negishi-lecture.html; (Abgerufen am 11.08.2015).
- [2] Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [3] Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259–281.
- [4] “The Nobel Prize in Chemistry 1912”. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014.; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1912/; (Abgerufen am 13.08.2015).
- [5] Sabatier, P. *La catalyse en chimie organique.*; Béranger, C.: Paris, **1913**.
- [6] Taylor, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1615–1617.
- [7] “The Nobel Prize in Chemistry 2005”. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014.; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/; (Abgerufen am 11.08.2015).
- [8] “The Nobel Prize in Chemistry 2001”. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014.; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/; (Abgerufen am 15.08.2015).
- [9] “The Nobel Prize in Chemistry 2010”. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014.; http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/; (Abgerufen am 11.08.2015).
- [10] Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036–2056.
- [11] Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527.
- [12] *SciFinder*; Chemical Abstracts Service: Columbus, OH; <https://scifinder.cas.org>; (Abgerufen am 13.08.2015).
- [13] Shilov, A. E.; Shul’pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.
- [14] Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254.
- [15] Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [16] Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1770.
- [17] Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918.
- [18] Wencel-Delord, J.; Droge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.
- [19] Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3468–3517.
- [20] Guo, L.; Ma, X.; Fang, H.; Jia, X.; Huang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4023–4027.

- [21] Guillena, G.; Ramón, D.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358–2364.
- [22] Hamid, M. H. S.; Slatford, P.; Williams, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575.
- [23] Dobreiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703.
- [24] Guillena, G.; J. Ramón, D.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641.
- [25] Saidi, O.; Blacker, A.; Farah, M.; Marsden, S.; Williams, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7375–7378.
- [26] Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 753–762.
- [27] Michlik, S.; Kempe, R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140–144.
- [28] Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- [29] Balaraman, E.; Khaskin, E.; Leitus, G.; Milstein, D. *Nat Chem* **2013**, *5*, 122–125.
- [30] Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335–344.
- [31] Michlik, S.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6326–6329.
- [32] Arrhenius, S. *Z. Phys. Chem.* **1889**, *4*, 226–248.
- [33] Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107–115.
- [34] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, **2001**.
- [35] Reznichenko, A. L.; Nguyen, H. N.; Hultsch, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8984–8987.
- [36] Baranger, A. M.; Walsh, P. J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2753–2763.
- [37] Johnson, J. S.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923–2924.
- [38] Tsai, A. S.; Wilson, R. M.; Harada, H.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Commun.* **2009**, 3910–3912.
- [39] Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579–5580.
- [40] Kaiser, N.-F.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3595–3598.
- [41] Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2012**.
- [42] Stadler, A.; Kremsner, J. M. *A Chemist's Guide to Microwave Synthesis*; Anton-Paar GmbH: Österreich, **2013**.
- [43] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279 – 282.
- [44] Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945 – 4948.
- [45] Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284.
- [46] Atkins, P. W. *Kurzlehrbuch Physikalische Chemie*; Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2001**.
- [47] Robinson, J.; Kingman, S.; Irvine, D.; Licence, P.; Smith, A.; Dimitrakis, G.; Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4750–4758.
- [48] de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164–178.
- [49] Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis, Second edition.*; Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2006**.

- [50] Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863–1866.
- [51] Strauss, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3589–3591.
- [52] Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088–1094.
- [53] Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199 – 9223.
- [54] Leadbeater, N. E. *Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*; CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, **2011**.
- [55] Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4977–4990.
- [56] Rosana, M. R.; Tao, Y.; Stiegman, A. E.; Dudley, G. B. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1240–1244.
- [57] Hayes, B.; Collins, J., Michael; *Reaction and temperature control for high power microwave-assisted chemistry techniques*; Internationales Patent: WO 2004/002617; **2003**.
- [58] Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583–4592.
- [59] *Recent Advances in Flow Synthesis and Continuous Processing*; Artikelsammlung; Royal Society of Chemistry; <http://pubs.rsc.org/en/journals/articlecollectionlanding?themeID=076dc15e-1d75-4cf6-b9d8-9e3e479bdbe9>; (Abgerufen am 27.08.2015).
- [60] Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849–8869.
- [61] Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57.
- [62] Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062–4098.
- [63] Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675–680.
- [64] Schlüter, J.; *Asymmetrische metallkatalysierte Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene am Beispiel der Cyclisierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen*; Dissertation, Technische Universität München; **2015**.
- [65] Hintermann, L. *Top. Organomet. Chem.* **2010**, *31*, 123–155.
- [66] Weiss, C. J.; Marks, T. J. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6576–6588.
- [67] Ananikov, V. P.; Tanaka, M. *Hydrofunctionalization—Top. Organomet. Chem.*; Springer: Berlin, **2013**; Vol. 43.
- [68] Togni, A.; Grützmacher, H. *Catalytic heterofunctionalization: from hydroamination to hydrozirconation*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**.
- [69] Hartwig, J. F. *Nature* **2008**, *455*, 314–322.
- [70] Claisen, L.; Tietze, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 2344–2351.
- [71] Maitte, P. *Ann. Chim.* **1954**, *4*.
- [72] Dadush, E.; Green, J. F.; Sease, A.; Naravane, A.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W. *J. Chem. Res.* **2009**.
- [73] Ipaktschi, J.; Brück, M. *Chemische Berichte* **1990**, *123*, 1591–1594.
- [74] Hamilton, D. S.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577–18580.
- [75] Perkowski, A. J.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10334–10337.
- [76] Hori, K.; Kitagawa, H.; Miyoshi, A.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1083–1084.
- [77] Rosenfeld, D. C.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179–4182.
- [78] Dang, T. T.; Boeck, F.; Hintermann, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353–9361.

- [79] Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484–493.
- [80] Ohta, T.; Kataoka, Y.; Miyoshi, A.; Oe, Y.; Furukawa, I.; Ito, Y. *J. Org. Met. Chem.* **2007**, *692*, 671 – 677; Reaction Control in Dynamic Complexes.
- [81] Hannedouche, J.; Schulz, E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4972–4985.
- [82] Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.
- [83] Barreiro, E. M.; Adrio, L. A.; (Mimi) Hii, K. K.; Brazier, J. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1027–1039.
- [84] Zhang, Z.; Widenhofer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283–285.
- [85] LaLonde, R.; Wang, Z.; Mba, M.; Lackner, A.; Toste, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598–601.
- [86] Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496–499.
- [87] Sevov, C. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9303–9306.
- [88] Hattori, T.; Hotta, H.; Suzuki, T.; Miyano, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 613–622.
- [89] Nagamoto, M.; Nishimura, T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13466–13469.
- [90] Fujita, S.; Abe, M.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3822–3825.
- [91] Murayama, H.; Nagao, K.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2039–2041.
- [92] Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080–1106.
- [93] Jung, M. E.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735–1766.
- [94] Baker, A. W.; Shulgin, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4524–4528.
- [95] Scheinmann, F.; Barner, R.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1603–1608.
- [96] Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778–17788.
- [97] Hurd, C. D.; Hoffman, W. A. *J. Org. Chem.* **1940**, *05*, 212–222.
- [98] Fitjer, L.; Quabeck, U. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 855–864.
- [99] Shahzad, S. A.; Vivant, C.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1364–1367.
- [100] Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2588–2591.
- [101] Reddy, A. G. K.; Krishna, J.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10098 – 10107.
- [102] Harayama, T.; Yasuda, H.; Akiyama, T.; Takeuchi, Y.; Abe, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 861–864.
- [103] Singha, R.; Roy, S.; Nandi, S.; Ray, P.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 657–660.
- [104] Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400–3420.
- [105] Konakahara, T.; Kiran, Y.; Okuno, Y.; Ikeda, R.; Sakai, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2335–2338.
- [106] Hintermann, L.; Ackerstaff, J.; Boeck, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2311–2321.
- [107] Oe, Y.; Ohta, T.; Ito, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 1620–1621.
- [108] Taylor, J. G.; Whittall, N.; Hii, K. K. M. *Chem. Commun.* **2005**, 5103–5105.
- [109] Kolka, A. J.; Napolitano, J. P.; Filbey, A. H.; Ecke, G. G. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 642–646.

- [110] Dorta, R.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2003**, 760–761.
- [111] Qian, H.; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536–9537.
- [112] Oi, S.; Fukita, S.; Hirata, N.; Watanuki, N.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2579–2581.
- [113] Oi, S.; Funayama, R.; Hattori, T.; Inoue, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6051–6059.
- [114] Ackermann, L.; Novák, P.; Vicente, R.; Hofmann, N. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6161–6164.
- [115] Arockiam, P.; Fischmeister, C.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6629–6632.
- [116] Luo, N.; Yu, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 787–791.
- [117] Chen, X.; Engle, K.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115.
- [118] Kametani, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2655–2658.
- [119] Baillie, C.; Xiao, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4159–4168.
- [120] Unoh, Y.; Hashimoto, Y.; Takeda, D.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3258–3261.
- [121] Itoh, M.; Hashimoto, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8098–8104.
- [122] Brown, J. M. *Hydrogenation of Carbon-Carbon Double Bonds In Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg, **2000**.
- [123] Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry - From Bonding to Catalysis*; University Science Books: Sausalito, California, **2010**.
- [124] Calvin, M. *Jw. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2230–2234.
- [125] Calvin, M.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 1181–1191.
- [126] Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711–1732.
- [127] Evans, D.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Nature* **1965**, *208*, 1203–1204.
- [128] Crabtree, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331–337.
- [129] Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Fillebeen-Khan, T.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 183 – 195.
- [130] Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205 – 215.
- [131] Horner, L.; Büthe, H.; Siegel, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4023 – 4026.
- [132] Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun. (London)* **1968**, 1445–1446.
- [133] Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942–942.
- [134] Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. D* **1971**, 481–481.
- [135] Kagan, H. B.; Dang-Tuan-Phat *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.
- [136] Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10–11.
- [137] Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.

- [138] Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 922–924.
- [139] Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [140] Kitamura, M.; Hsiao, Y.; Noyori, R.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4829–4832.
- [141] Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596–1597.
- [142] Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117–7119.
- [143] Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174–3176.
- [144] Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675–2676.
- [145] Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629–631.
- [146] Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563.
- [147] Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411.
- [148] Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897–2899.
- [149] Reetz, M.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889–3890.
- [150] van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539–11540.
- [151] Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226–236.
- [152] Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051–1069.
- [153] Blaser, H.-U.; Spindler, F. *Hydrogenation of Imino Groups In Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg, **2000**.
- [154] Ohkuma, T.; Noyori, R. *Hydrogenation of Carbonyl Groups In Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg, **2000**.
- [155] Xue, D.; Chen, Y.-C.; Cui, X.; Wang, Q.-W.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3584–3591.
- [156] Yang, P.; Xu, H.; Zhou, J. S. *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12406–12409.
- [157] Wu, H.; Hintermann, L. *Synthesis* **2013**, *45*, 888–892.
- [158] Zhao, Y.; Liu, Q.; Li, J.; Liu, Z.; Zhou, B. *Synlett* **2010**, 1870–1872.
- [159] Bernsmann, H.; van den Berg, M.; Hoehn, R.; Minnaard, A. J.; Mehler, G.; Reetz, M. T.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 943–951.
- [160] Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521–2522.
- [161] *Precious Metals Online*; <http://www.precmet.com.au/>; (Abgerufen am 29.07.2015).
- [162] Tönnemann, J.; Risse, J.; Grote, Z.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 4558–4562.

- [163] Rauhaus, J. E.; *Übergangsmetall-katalysierte Additionsreaktionen an Mehrfachbindungen: Regio- und stereoselektive Hydroamidierung terminaler Alkine*; Diplomarbeit, Bergische Universität Wuppertal/Max-Planck-Institut für Kohlenforschung Mülheim an der Ruhr; **2004**.
- [164] Rueping, M.; Theissmann, T.; Antonchick, A. P. *Synlett* **2006**, 2006, 1071–1074.
- [165] Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683–3686.
- [166] Li, X.; Wu, X.; Chen, W.; Hancock, F. E.; King, F.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3321–3324.
- [167] Navarre, L.; Martinez, R.; Genet, J.-P.; Darses, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6159–6169.
- [168] Urban, S.; Ortega, N.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3803–3806.
- [169] Ortega, N.; Urban, S.; Beiring, B.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1710–1713.
- [170] Erlenmeyer, E. J. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 275, 1–8.
- [171] Herbst, R. M.; Shemin, D. *Org. Synth.* **1939**, 19, 1.
- [172] Haasbroek, P. P.; Oliver, D. W.; Carpy, A. J. M. **1998**, 28, 193–196.
- [173] Krubiner, A.; Hoffmann La Roche; *Preparation of l-dopa*; **1973**; US Patent, US3734952 A.
- [174] Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6084–6085.
- [175] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97–102.
- [176] Hintermann, L.; *Katalytische enantioselektive Fluorierung*; Dissertation, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich; **2000**.
- [177] Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916–4917.
- [178] Wang, C.; Pettman, A.; Bacsa, J.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7548–7552.
- [179] Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637–1638.
- [180] Tang, W.; Wang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3633–3635.
- [181] Fischer, H.; Orth, H. *Die Chemie des Pyrrols, Bd. I und II*; Akademische Verlagsgesellschaft m. b. h., **1934/1937**.
- [182] Fischer, H.; Bartholomäus, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 466–471.
- [183] Fischer, H.; Bartholomäus, E. *Hoppe-Seyler Z. physiol. Chem.* **1912**, 90, 6–16.
- [184] Fischer, H.; Bartholomäus, E. *Hoppe-Seyler Z. physiol. Chem.* **1912**, 77, 185–201.
- [185] Fischer, H.; Eismayer, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 1820–1828.
- [186] Yamaguchi, R.; Ichi Fujita, K.; Zhu, M. *Heterocycles* **2010**, 81, 1093–1140.
- [187] Alonso, F.; Foubelo, F.; González-Gómez, J.; Martínez, R.; Ramón, D.; Riente, P.; Yus, M. *Mol. Divers* **2010**, 14, 411–424.
- [188] Bähn, S.; Imm, S.; Neubert, L.; Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. *ChemCat-Chem* **2011**, 3, 1853–1864.
- [189] Obora, Y.; Ishii, Y. *Synlett* **2011**, 2011, 30–51.
- [190] Ichi Fujita, K.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1943–1954.
- [191] Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, 9020–9022; PMID: 11749637.

- [192] Putra, A. E.; Takigawa, K.; Tanaka, H.; Ito, Y.; Oe, Y.; Ohta, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6344–6354.
- [193] Imm, S.; Bähn, S.; Tillack, A.; Mevius, K.; Neubert, L.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2705–9.
- [194] Siddiki, S. M. A. H.; Kon, K.; Shimizu, K.-I. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14416–14419.
- [195] Cano, R.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3394–3397.
- [196] Whitney, S.; Grigg, R.; Derrick, A.; Keep, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3299–3302.
- [197] Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367–371.
- [198] Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 299–311.
- [199] D. M. Young, C. F. H. A. *Org. Synth.* **1936**, *16*, 25.
- [200] Mo, S.; Zhu, Y.; Shen, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2756–2760.
- [201] Koller, S.; Bis dato unveröffentlichte Arbeiten zur Master's Thesis, Technische Universität München; **2015**.
- [202] Srimani, D.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4104–4107.
- [203] Hintermann, L.; Xiao, L.; Labonne, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8246–8250.
- [204] Armour Pharma; Bossinger, C. D.; Enkoji, T.; *Pharmaceutical preparations and methods of using same*; US-Patent, US3655892; **1972**.
- [205] Williams, D. B. G.; Lawton, M. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351–8354.
- [206] Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [207] Screttas, C. G.; Steele, B. R.; Micha-Screttas, M.; Heropoulos, G. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5680–5683.
- [208] Soai, K.; Yokoyama, S.; Mochida, K. *Synthesis* **1987**, *1987*, 647–648.
- [209] Shaabani, A.; Mirzaei, P.; Naderi, S.; Lee, D. G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11415–11420.
- [210] Mikami, K.; Ohmura, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3355–3357.
- [211] Moorthy, J. N.; Senapati, K.; Parida, K. N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8416–8421.
- [212] Xia, W.; Shao, Y.; Gui, W.; Yang, C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11098–11100.
- [213] Boeckman, R. K.; Pero, J. E.; Boehmler, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11032–11033.
- [214] Haynes, R. K.; Katsifis, A. G.; Vonwiller, S. C.; Hambley, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5423–5433.
- [215] Roper, K. A.; Lange, H.; Polyzos, A.; Berry, M. B.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1648–1655.
- [216] Zhang, H.; Lin, S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16485–16488.
- [217] Nakano, S.-i.; Ohashi, S.; Hoshino, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2012–2022.
- [218] Dintzner, M. R.; Morse, K. M.; McClelland, K. M.; Coligado, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 79–81.
- [219] Fráter, G.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1957–1962.
- [220] Klein, J. E. M. N.; Holzwarth, M. S.; Hohloch, S.; Sarkar, B.; Plietker, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6310–6316.
- [221] Feng, H.-X.; Wang, Y.-Y.; Chen, J.; Zhou, L. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 940–944.

- [222] Bujok, R.; Bieniek, M.; Masnyk, M.; Michrowska, A.; Sarosiek, A.; Stępowaska, H.; Arlt, D.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6894–6896.
- [223] Race, N. J.; Bower, J. F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4616–4619.
- [224] Graf, K.; Rühl, C. L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12727–12731.
- [225] AstraZeneca AB; AstraZeneca UK Ltd; Brough, S.; Evans, R.; Luker, T. J.; Raubo, P.; *Pyrazinone derivatives and their use in the treatment of lung diseases*; Internationales Patent. WO2009/001132 A1; **2008**.
- [226] Amyes, T. L.; Kirby, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6505–6514.
- [227] Konishi, H.; Ueda, T.; Muto, T.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4722–4725.
- [228] Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 99–102.
- [229] Huang, C. G.; Wan, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4846–4853.
- [230] Zhu, Q.; Wang, X.; Xu, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1112–1114.
- [231] Nuñez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4166–4176.
- [232] van der Schaaf, P. A.; Kolly, R.; Kirner, H.-J.; Rime, F.; Mühlebach, A.; Hafner, A. *J. Org. Met. Chem.* **2000**, *606*, 65–74.
- [233] Nicolai, S.; Waser, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6324–6327.
- [234] Hui, B. W.-Q.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 729–732.
- [235] Arican, D.; Brückner, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2582–2585.
- [236] Ikeuchi, Y.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4354–4359.
- [237] Qiu, X.-L.; Zhu, J.; Wu, G.; Lee, W.-H.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2018–2027.
- [238] Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9225–9239.
- [239] Heimgartner, H.; Ulrich, L.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2313–2354.
- [240] Barczak, N. T.; Jarvo, E. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12912–12916.
- [241] Kelly, B. D.; Allen, J. M.; Tundel, R. E.; Lambert, T. H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1381–1383.
- [242] Sittiwong, W.; Richardson, M. W.; Schiaffo, C. E.; Fisher, T. J.; Dussault, P. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1526–1532.
- [243] Kranich, R.; Busemann, A. S.; Bock, D.; Schroeter-Maas, S.; Beyer, D.; Heinemann, B.; Meyer, M.; Schierhorn, K.; Zahlten, R.; Wolff, G.; Aydt, E. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1101–1115.
- [244] Blume, F.; Zemolka, S.; Fey, T.; Kranich, R.; Schmalz, H.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 868–883.
- [245] Hon, Y.-S.; Lee, C.-F.; Chen, R.-J.; Szu, P.-H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5991–6001.
- [246] Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.
- [247] Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.
- [248] Bonifacio, M. C.; Robertson, C. R.; Jung, J.-Y.; King, B. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8522–8526.
- [249] Lemaire, M.; Saluzzo, C.; Berthod, M.; *Diphosphines, preparation and uses thereof*; US-Patent 2007/10695 A1; **2007**.

- [250] Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203–12205.
- [251] Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5282–5283.
- [252] Cuisiat, S.; Bourdiol, N.; Lacharme, V.; Newman-Tancredi, A.; Colpaert, F.; Vacher, B. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 865–876.
- [253] Hepworth, D.; Jones, L. H.; Miller, D. C.; Pfizer Ltd.; *3-(1-Carbamoylcyclohexyl) propionic acid derivatives as inhibitors of neutral endopeptidase enzyme*; Internationales Patent: WO2006/27680 A1; **2006**.
- [254] Murakami, M.; Itahashi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13976–13977.
- [255] Mandal, S. K.; Roy, S. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11050–11057.
- [256] Albanese, D.; Ghidoli, C.; Zenoni, M. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 736–739.
- [257] Mardiguian, J.; Marpha Soc; *Terpenphenole, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Heilmittel*; Deutsches Patent DE2515382 (A1); **1975**.
- [258] Kuninobu, Y.; Matsuki, T.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9914–9915.
- [259] Sun, Y.; Machala, M. L.; Castellano, F. N. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 283 – 287.
- [260] Van Der Ent, A.; Onderdelinden, A. L.; Schunn, R. A. *Chlorobis(Cyclooctene)Rhodium(I) and Iridium(I) Complexes In Inorganic Syntheses*; Angelici, R. J., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2007**; Vol. 28, pp 90–92.
- [261] Subongkoj, S.; Lange, S.; Chen, W.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 125–129.
- [262] Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703–1707.
- [263] Pinter, A.; Haberhauer, G.; Hyla-Kryspin, I.; Grimme, S. *Chem. Commun.* **2007**, 3711–3713.
- [264] Royo, S.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2393–2400.
- [265] Blanco-Lomas, M.; Campos, P. J.; Sampedro, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4334–4337.
- [266] Zheng, Y.; Li, X.; Ren, C.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10353–10361.
- [267] Wong, H. N. C.; Xu, Z. L.; Chang, H. M.; Lee, C. M. *Synthesis* **1992**, *1992*, 793–797.
- [268] Pusan National University Industry-University Cooperation Foundation; Chung, H. Y.; Moon, H. R.; Park, M. H.; Ha, Y. M.; Park, Y. J.; Park, J. Y.; Kim, J. A.; Lee, J. Y.; Lee, K. J.; *Novel compound having skin-whitening, anti-oxidizing and PPAR activities and medical use therefor*; US-Patent, US2014/23603 A1; **2014**.
- [269] Glaser, R.; Vainas, B. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *121*, 249 – 260.
- [270] Conway, P. A.; Devine, K.; Paradisi, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2935–2938.
- [271] Ferreira, P. M. T.; Monteiro, L. S.; Pereira, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4676–4683.

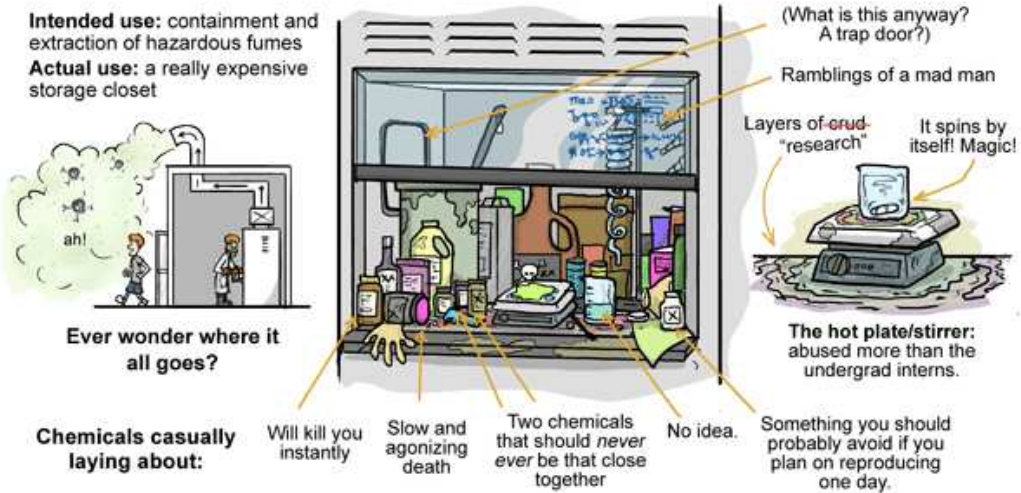
- [272] Lackner, A. D.; Samant, A. V.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14090–14093.
- [273] Chintareddy, V. R.; Ellern, A.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7166–7174.
- [274] Sasada, T.; Kobayashi, F.; Sakai, N.; Konakahara, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2161–2164.
- [275] Peña, D.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552–14553.
- [276] Frantz, R.; Hintermann, L.; Perseghini, M.; Broggini, D.; Togni, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1709–1712.
- [277] Khan, A. T.; Choudhury, L. H.; Ghosh, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2782–2787.
- [278] Ding, K.; Wang, Y.; Zhang, L.; Wu, Y.; Matsuura, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005–1010.
- [279] Lopez-Periago, A. M.; Garcia-Gonzalez, C. A.; Domingo, C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4315–4317.
- [280] Boiteau, J.-G.; Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 681–684.
- [281] Meiswinkel, A.; *Chirale Monophosphite als effiziente Liganden für die asymmetrische Hydrierung*; Dissertation, Ruhr-Universität Bochum; **2003**.
- [282] Xu, Y.; Alcock, N. W.; Clarkson, G. J.; Docherty, G.; Woodward, G.; Wills, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4105–4107.
- [283] Xia, J.-J.; Wang, G.-W. *Synthesis* **2005**, *2005*, 2379–2383.
- [284] Miyamura, H.; Maehata, K.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8052–8054.
- [285] Abdel-Mohsen, H. T.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2686–2690.
- [286] Barluenga, J.; Jiménez-Aquino, A.; Aznar, F.; Valdés, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4031–4041.
- [287] Prateptongkum, S.; Jovel, I.; Jackstell, R.; Vogl, N.; Weckbecker, C.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2009**, 1990–1992.
- [288] Baudequin, C.; Zamfir, A.; Tsogoeva, S. B. *Chem. Commun.* **2008**, 4637–4639.
- [289] Chang, Z. Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464–3474.
- [290] Liu, Z.; Xu, D.; Tang, W.; Xu, L.; Mo, J.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2756 – 2760.
- [291] Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.
- [292] Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 3534–3543.
- [293] Khiar, N.; Navas, R.; Suárez, B.; Álvarez, E.; Fernández, I. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3697–3700.
- [294] Maugeri, Z.; Leitner, W.; Domínguez de María, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4223–4228.
- [295] Tielmann, P.; Boese, M.; Luft, M.; Reetz, M. T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3882–3887.
- [296] Mohar, B.; Stephan, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 594–600.
- [297] Powell, A. B.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5072–5075.
- [298] Wan, X.; Sun, Y.; Luo, Y.; Li, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1070–1072.

- [299] Li, W.; Ma, X.; Fan, W.; Tao, X.; Li, X.; Xie, X.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3876–3879.
- [300] Cranwell, P. B.; O'Brien, M.; Browne, D. L.; Koos, P.; Polyzos, A.; Pena-Lopez, M.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5774–5779.
- [301] Walia, A.; Kang, S.; Silverman, R. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10931–10937.
- [302] Patra, T.; Agasti, S.; Akanksha; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 69–71.
- [303] Plank, T. N.; Drake, J. L.; Kim, D. K.; Funk, T. W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 597–601.
- [304] Crabtree, R. H.; Quirk, J. M.; Felkin, H.; Fillebeen-khan, T. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1982**, *12*, 407–413.
- [305] Herde, J. L.; Lambert, J. C.; Senoff, C. V.; Cushing, M. A. *Cyclooctene and 1,5-Cyclooctadiene Complexes of Iridium(I)* In *Inorganic Syntheses*; Parshall, G. W., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., **2007**; Vol. 15, pp 18–20.
- [306] Jia, X.; Zhang, L.; Qin, C.; Leng, X.; Huang, Z. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11056–11059.
- [307] Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3135–3146.
- [308] Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755–3756.
- [309] Zhuo, C.-X.; Zhou, Y.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6590–6593.

Zu guter Letzt...

THE FUME HOOD: Where does it go??

WWW.PHDCOMICS.COM
JORGE CHAM © 2008



“Piled Higher and Deeper” by Jorge Cham

www.phdcomics.com

Verwendet mit freundlicher Genehmigung des Autors.